



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 551**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 47/44** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01965597 .6**

96 Fecha de presentación : **13.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1321144**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2003**

54 Título: **Colirio.**

30 Prioridad: **13.09.2000 JP 2000-277554**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2011**

73 Titular/es: **SANTEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**9-19, Shimoshinjo 3-chome**  
**Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi**  
**Osaka 533-8651, JP**  
**ASAHI GLASS COMPANY Ltd.**

72 Inventor/es: **Morishima, Kenji;**  
**Kimura, Akio;**  
**Asada, Hiroyuki;**  
**Umeda, Masayuki y**  
**Kuwano, Mitsuaki**

74 Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 357 551 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

Campo técnico

5 **[0001]** La presente invención se refiere a disoluciones oftálmicas que comprenden derivados de prostaglandina que son susceptibles a adsorberse a un recipiente hecho de resina y difícilmente solubles en agua como principios activos, **caracterizadas porque** se previene que las concentraciones de los derivados de prostaglandina en las disoluciones oftálmicas disminuyan añadiendo un tensioactivo no iónico y/o un antioxidante.

Técnica anterior

10 **[0002]** Las prostaglandinas naturales son muy conocidas como sustancias que tienen diversas actividades fisiológicas. Se han investigado muchos derivados de prostaglandina usando estas prostaglandinas como importantes compuestos. Por ejemplo, como derivados de prostaglandina que van a usarse para uso oftálmico se sabe que derivados de prostaglandina desvelados en la traducción japonesa publicada de nº PCT 501025/1991 y las publicaciones de patente japonesa abiertas a consulta por el público nº 108/1990 y 71344/1999 son útiles como agentes terapéuticos para glaucoma o hipertensión ocular que tienen efectos reductores de la presión intraocular.

15 **[0003]** Como se menciona anteriormente, los derivados de prostaglandina son útiles como agentes terapéuticos para glaucoma o hipertensión ocular, pero algunos derivados de prostaglandina son difícilmente solubles en agua y susceptibles a adsorberse a un recipiente resinoso. Con el fin de formular estos derivados de prostaglandina en disoluciones oftálmicas es necesario resolver el problema de la solubilidad en agua y un problema de una reducción en la concentración de fármaco debida a la adsorción al recipiente. Como algunos derivados de prostaglandina son susceptibles a descomponerse cuando se disuelven en agua es necesario resolver el problema de estabilidad con el fin  
20 de formular estos derivados de prostaglandina en disoluciones oftálmicas. Como la adsorción del fármaco a cuentagotas oculares y la descomposición del fármaco en las disoluciones oftálmicas conducen a una reducción en la concentración de fármaco en las disoluciones oftálmicas, un objeto importante es preparar disoluciones oftálmicas para resolver estos problemas.

Divulgación de la invención

25 **[0004]** Por consiguiente, los presentes inventores estudiaron con precisión un procedimiento para formular derivados de prostaglandina según la reivindicación 1 que son susceptibles a adsorberse a un recipiente hecho de resina y difícilmente solubles en agua en disoluciones oftálmicas. Como resultado se encontró que la solubilidad de los derivados de prostaglandina en agua aumentaba y la adsorción de los mismos al recipiente resináceo podía inhibirse sorprendentemente añadiendo un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80 a las disoluciones oftálmicas. También  
30 se encontró que la descomposición de los derivados de prostaglandina puede inhibirse sorprendentemente añadiendo un antioxidante tal como etilendiamintetraacetato de disodio.

35 **[0005]** La presente invención se refiere a las disoluciones oftálmicas que comprenden los derivados de prostaglandina según la reivindicación 1 que son susceptibles a adsorberse al recipiente hecho de resina y difícilmente solubles en agua (denominadas en lo sucesivo "los derivados de prostaglandina") como principios activos, **caracterizadas porque** se previene que las concentraciones de los derivados de prostaglandina en las disoluciones oftálmicas caigan añadiendo el tensioactivo no iónico y/o el antioxidante, y un procedimiento para prevenir que disminuyan las concentraciones.

40 **[0006]** Los derivados de prostaglandina según la reivindicación 1 son susceptibles a adsorberse al recipiente resináceo y difícilmente solubles en agua. Los derivados de prostaglandina son derivados de la prostaglandina F2 $\alpha$  que tiene átomos de flúor en sus moléculas desvelada en las publicaciones de patente japonesa abiertas a consulta por el público nº 71344/1999 y 251225/1998. Los derivados de prostaglandina son derivados de la difluoroprostaglandina F2 $\alpha$  desvelados en la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 71344/1999. Los derivados de prostaglandina son derivados de la difluoroprostaglandina F2 $\alpha$  que tiene dos átomos de flúor en la posición 15 desvelada en la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 71344/1999. Los derivados de  
45 prostaglandina son 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ , 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ , 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ , ésteres alquílicos de las mismas y sales de las mismas. Ejemplos específicos de los ésteres alquílicos son ésteres alquílicos inferiores tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres terc-butílicos, ésteres pentílicos y ésteres hexílicos.

50 **[0007]** En la disolución oftálmica de la presente invención, los derivados de prostaglandina están en un estado en el que se disuelven en agua.

55 **[0008]** La expresión "los derivados de prostaglandina son susceptibles a adsorberse al recipiente resináceo" significa que cuando los derivados de prostaglandina se almacenan en el recipiente resináceo en forma de una disolución acuosa, una tasa restante (la tasa restante es una relación de una cantidad de un derivado de prostaglandina que continúa estando eficazmente disuelto en la disolución oftálmica con respecto a una cantidad de un derivado de

- 5 prostaglandina que se disolvió) cae sorprendentemente. Por ejemplo, cuando una concentración de un derivado de prostaglandina en una disolución acuosa es el 0,001% (el “%” significa % en peso en la medida en que no haya condición. La misma definición se aplica en lo sucesivo), la expresión anteriormente mencionada significa un estado en el que el 40% o más (tasa restante en la disolución: inferior al 60%), normalmente del 40 al 60%, normalmente aproximadamente el 50%, del compuesto se adsorbe a un recipiente hecho de polietileno o polipropileno después de que el compuesto se almacene en el recipiente a 40°C durante seis meses.
- [0009]** Los derivados de prostaglandina que son difícilmente solubles en agua son derivados que requieren 1.000 ml o más de agua con el fin de disolver 1 g de los derivados (la 13ª regla general A-51 explicativa de la farmacopea japonesa (1996)).
- 10 **[0010]** Los tensioactivos no iónicos de polisorbato 80 se añaden con el fin de prevenir que la concentración de los derivados de prostaglandina disminuya, mejorando la solubilidad en agua de los derivados de prostaglandina en la disolución oftálmica e inhibiendo la adsorción al recipiente resináceo. Ejemplos de tensioactivos no iónicos son ésteres grasos de polioxietileno tales como polisorbato 60 [monoestearato de poli(oxietileno)sorbitano], polisorbato 40 [monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitano], monolaurato de poli(oxietileno)sorbitano, trioleato de poli(oxietileno)sorbitano y polisorbato 65 [triestearato de poli(oxietileno)sorbitano], aceites de ricino hidrogenados y polioxietilenados tales como aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 10, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 50 y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, polioxietileno-polioxipropilenglicoles tales como polioxietileno (160)-polioxipropileno (30)-glicol [Pluronic F68], polioxietileno (42)-polioxipropileno (67)-glicol [Pluronic P123], polioxietileno (54)-polioxipropileno (39)-glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196)-polioxipropileno (67)-glicol [Pluronic F127] y polioxietileno (20)-polioxipropileno (20) glicol [Pluronic L-44], estearato de polioxileno 40 y ésteres grasos de sacarosa. Estos tensioactivos no iónicos pueden usarse solos o en combinación.
- 20 **[0011]** Los tensioactivos no iónicos polisorbato 80, [monooleato de poli(oxietileno)sorbitano] y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60 se usan generalizadamente como aditivos de disoluciones oftálmicas.
- 25 **[0012]** Los antioxidantes de ácido etilendiamintetraacético se añaden con el fin de prevenir que la concentración de los derivados de prostaglandina disminuya, inhibiendo la descomposición de los derivados de prostaglandina en la disolución oftálmica. Ejemplos de antioxidantes son nitrito de sodio, ácido ascórbico, estearato de ácido L-ascórbico, hidrogenosulfato de sodio, alfa-tioglicerina, ácido eritórlico, clorhidrato de cisteína, ácido cítrico, acetato de tocoferol, dicloroisocianurato de potasio, dibutilhidroxitolueno, 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, lecitina de soja, tioglicolato de sodio, tiomalato de sodio, vitamina E natural, tocoferol, palmitato de ascorbilo, piro-sulfato de sodio, butilhidroxianisol, 1,3-butilenglicol, tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)]propionato de pentaeritritilo, galato de propilo, 2-mercaptobencimidazol y sulfato de oxiquinolina. Los antioxidantes pueden usarse solos o en combinación.
- 30 **[0013]** El ácido etilendiamintetraacético, las sales del mismo y dibutilhidroxitolueno se usan generalizadamente como aditivos de disoluciones oftálmicas. Es particularmente preferible combinar ácido etilendiamintetraacético o la sal del mismo con dibutilhidroxitolueno.
- 35 **[0014]** Ejemplos de materiales del recipiente resináceo son polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, poli(cloruro de vinilo), resinas acrílicas, poliestireno, poli(metacrilato de metilo) y nailon 6. Ejemplos preferidos de los materiales son polietileno, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Estas resinas pueden ser resinas de alta densidad o resinas de baja densidad.
- 40 **[0015]** Una cantidad (concentración) de los derivados de prostaglandina en la disolución oftálmica puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las enfermedades objeto, síntomas y similares, y es preferentemente del 0,00005 al 0,05%.
- 45 **[0016]** Una cantidad (concentración) de tensioactivos no iónicos en la disolución oftálmica puede aumentarse o disminuirse apropiadamente dependiendo de la cantidad de los derivados de prostaglandina. Es preferible seleccionar que la concentración de tensioactivos no iónicos sea cinco o más veces la de los derivados de prostaglandina desde el punto de vista de un aumento en la solubilidad en agua de los derivados de prostaglandina. Además, es preferible seleccionar que la concentración de tensioactivos no iónicos sea diez o más veces la de los derivados de prostaglandina desde el punto de vista de una garantía más cierta de la solubilidad en agua. Cuanto mayor sea la concentración de los tensioactivos no iónicos, mayor será la solubilidad en agua de los derivados de prostaglandina. Por consiguiente, un límite superior de la concentración no tiene limitación teórica, pero naturalmente se requiere desde el punto de vista de uso para la disolución oftálmica. Concretamente, si los tensioactivos no iónicos se añaden a una alta concentración, ejercen efectos adversos sobre los tejidos oculares tales como la córnea. Por consiguiente, la concentración de tensioactivos no iónicos en la disolución oftálmica es normalmente el 0,5% o menos, independientemente de la concentración de principio activo.
- 50 **[0017]** Una cantidad (concentración) de antioxidantes en la disolución oftálmica puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de antioxidantes. Por ejemplo, si el antioxidante es etilendiamintetraacetato de disodio, la concentración es normalmente del 0,005 al 0,5%, preferentemente del 0,01 al 0,1%. Si el antioxidante es dibutilhidroxitolueno, la concentración es normalmente del 0,00001 al 0,001%, preferentemente del 0,00005 al 0,0005%.

5 **[0018]** Los efectos de la presente invención se describen en detalle en los ejemplos posteriores. La solubilidad en agua de los derivados de prostaglandina mejoró y la adsorción de los mismos al recipiente resináceo se inhibió sorprendentemente añadiendo el tensioactivo no iónico polisorbato 80 a las disoluciones oftálmicas. La descomposición de los derivados de prostaglandina en las disoluciones oftálmicas se inhibió eficazmente añadiendo el antioxidante etilendiamintetraacetato de disodio. Estos resultados experimentales muestran que puede prevenirse sorprendentemente que disminuya la concentración de los derivados de prostaglandina en la disolución oftálmica.

10 **[0019]** Cuando se prepara la disolución oftálmica de la presente invención pueden añadirse diversos aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un agente isotónico tal como cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de calcio, glicerina o propilenglicol, un agente de tamponamiento tal como ácido bórico, bórax, ácido cítrico, hidrogenofosfato de disodio o ácido s-aminocaproico, y un conservante tal como cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, ácido sórbico, sorbato de potasio, p-hidroxibenzoato de etilo o p-hidroxibenzoato de butilo, además de los tensioactivos no iónicos y antioxidantes anteriormente mencionados.

15 **[0020]** El pH de la disolución oftálmica de los derivados de prostaglandina es preferentemente 3 a 8, particularmente 4 a 7.

**[0021]** La disolución oftálmica de la presente invención puede prepararse mediante un procedimiento ampliamente usado sin técnica ni operación especiales.

**[0022]** En lo sucesivo se muestra por los ejemplos que las disoluciones oftálmicas de la presente invención previenen eficazmente que disminuya la concentración de los derivados de prostaglandina. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención, pero pretenden hacer que la presente invención pueda entenderse más claramente.

20 Breve descripción del dibujo

**[0023]** La Fig. 1 es una gráfica que muestra los efectos de las concentraciones de polisorbato 80 sobre la solubilidad del éster isopropílico de 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2α.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

25 **[0024]** El éster isopropílico de 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2α (denominado en lo sucesivo "el presente compuesto") se usó en lo sucesivo como ejemplo típico de los derivados de prostaglandina en los ejemplos.

1. Prueba de estabilidad 1

30 **[0025]** Se estudió el efecto de la adición de un tensioactivo no iónico sobre la prevención de que el presente compuesto se adsorbiera a un recipiente resinoso. Las tasas restantes del presente compuesto se midieron en una disolución a la que se añadió polisorbato 80 como tensioactivo no iónico (formulación 1), una disolución a la que se añadió aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno 60 (denominado en lo sucesivo "HCO60") como tensioactivo no iónico (formulación 2) y una disolución a la que no se añadió el tensioactivo no iónico como control 1. La Tabla 1 muestra las concentraciones de los componentes. El "%" en la tabla es % en peso.

Tabla 1

Componentes	Control 1	Formulación comparativa 1	Formulación comparativa 2
Presente compuesto	0,001%	0,001%	0,001%
Polisorbato 80		0,01%	
HCO60			0,01%

35 Procedimiento de prueba: Cada disolución se envasó en un recipiente hecho de polietileno y un recipiente hecho de polipropileno y se guardó a 40°C durante seis meses. Entonces se midió cada tasa restante del presente compuesto en la disolución mediante un procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución (denominado en lo sucesivo "el procedimiento de HPLC").

40 Resultados y consideración: La Tabla 2 muestra los resultados medidos por el procedimiento de HPLC.

Tabla 2

	Control 1	Formulación comparativa 1	Formulación comparativa 2
Tasas restantes del presente compuesto en recipiente de polietileno	42%	72%	63%
Tasas restantes del presente compuesto en recipiente de polipropileno	56%	83%	80%

5 **[0026]** De la Tabla 2 se encuentra que la tasa restante del presente compuesto en la disolución de la formulación 1 o la formulación 2 a la que se añadió el tensioactivo no iónico es superior a la del control 1 a la que no se añadió el tensioactivo no iónico en tanto los recipientes resinosos de polietileno como de polipropileno, y sorprendentemente se inhibió la adsorción del presente compuesto a los recipientes resináceos.

### 2. Prueba de estabilidad 2

10 **[0027]** Se estudió el efecto inhibitor de la adición de un antioxidante sobre la descomposición del presente compuesto. Las tasas restantes del presente compuesto se midieron en una disolución a la que se añadió etilendiamintetraacetato de disodio (denominado en lo sucesivo "la sal de EDTA") como antioxidante (formulación 3) y una disolución a la que no se añadió el antioxidante como control 2. Se añadió polisorbato 80 en una cantidad del 0,05% a cada formulación como agente solubilizante del presente compuesto. Con el fin de evaluar sólo la descomposición del presente compuesto se usó un recipiente de vidrio, que difícilmente presenta adsorividad del presente compuesto, como recipiente de almacenamiento. Además, se añadió cloruro de hierro (III), que tiene las concentraciones descritas en términos de concentraciones de ión hierro en la Tabla 3, como sustancia que promueve la descomposición del presente compuesto. El "%" en la tabla es % en peso.

Tabla 3

Componentes	Control 2	Formulación 3
Presente compuesto	0,005%	0,005%
Sal de EDTA	-	0,05%
Ión hierro	0,01 ppm	0,01 ppm

20 **[0028]** Procedimiento de prueba: Cada disolución se envasó en el recipiente de vidrio y se guardó a 40°C durante seis meses. Entonces se midió la tasa restante del presente compuesto en la disolución por el procedimiento de HPLC.

Resultados y consideración: La Tabla 4 muestra los resultados medidos por el procedimiento de HPLC.

Tabla 4

	Control 2	Formulación 3
Tasa restante del presente compuesto	22%	79%

25 **[0029]** De la Tabla 4 se encuentra que la tasa restante del presente compuesto en la disolución de formulación 3 a la que se añadió la sal de EDTA es superior a la del control 2 a la que no se añadió la sal de EDTA, y la descomposición del presente compuesto se inhibió sorprendentemente.

### 3. Prueba de estabilidad 3

30 **[0030]** Se estudió el efecto inhibitor del uso combinado de dos antioxidantes sobre la descomposición del presente compuesto. Las tasas restantes del presente compuesto se midieron en una disolución a la que se añadieron los dos antioxidantes, es decir, la sal de EDTA y dibutilhidroxitolueno como antioxidantes (formulación 4), y una disolución a la que no se añadieron los antioxidantes como control 3. Se añadió polisorbato 80 en una cantidad del 0,05% a cada formulación como agente solubilizante del presente compuesto. Con el fin de evaluar sólo la descomposición del

presente compuesto se usó un recipiente de vidrio, que difícilmente presenta adsorividad del presente compuesto, como recipiente de almacenamiento. Además, la temperatura de almacenamiento se subió a 60°C con el fin de promover la descomposición del presente compuesto. El “%” en la tabla es % en peso.

Tabla 5

Componentes	Control 3	Formulación 4
Presente compuesto	0,005%	0,005%
Sal de EDTA	-	0,05%
Dibutilhidroxitolueno	-	0,0001%

5

**[0031]** Procedimiento de prueba: Cada disolución se envasó en el recipiente de vidrio y se guardó a 60°C durante dos semanas. Entonces se midió la tasa restante del presente compuesto en la disolución por el procedimiento de HPLC.

Resultados y consideración: La Tabla 6 muestra los resultados medidos por el procedimiento de HPLC.

Tabla 6

	Control 3	Formulación 4
Tasa restante del presente compuesto	19,3%	99%

10

**[0032]** De la Tabla 6 se encuentra que la tasa restante del presente compuesto en la disolución de formulación 4 a la que se añadieron la sal de EDTA y dibutilhidroxitolueno como antioxidantes es superior a la del control 3 a la que no se añadieron los antioxidantes, y la descomposición del presente compuesto se inhibió sorprendentemente.

#### 4. Prueba de estabilidad 4

15

**[0033]** Se estudiaron los efectos de la adición del tensioactivo no iónico y el antioxidante sobre la prevención del presente compuesto de adsorberse al recipiente resináceo y sobre la inhibición de la descomposición del presente compuesto. Una tasa restante del presente compuesto se midió en una disolución oftálmica a la que se añadieron polisorbato 80 y la sal de EDTA como tensioactivo no iónico y antioxidante, respectivamente (formulación 5). El “%” en la tabla es % en peso.

20

Tabla 7

Componentes	Formulación 5
Presente compuesto	0,005%
Polisorbato 80	0,05%
Sal de EDTA	0,05%

**[0034]** Procedimiento de prueba: La disolución oftálmica de formulación 5 se envasó en un recipiente hecho de polipropileno y se guardó a 40°C durante seis meses, y luego se midió la tasa restante del presente compuesto en la disolución oftálmica por el procedimiento de HPLC.

25

Resultado y consideración: La Tabla 8 muestra un resultado medido por el procedimiento de HPLC.

Tabla 8

	Formulación 5
Tasa restante del presente compuesto	95,6%

**[0035]** De la Tabla 8 se encuentra que la tasa restante del presente compuesto es alta, incluso después de guardarse la disolución oftálmica de formulación 5 en el recipiente hecho de polipropileno durante un largo periodo, y una concentración del presente compuesto en la disolución oftálmica previno sorprendentemente que disminuyera.

#### 5. Prueba de solubilidad

5 **[0036]** Con el fin de formular un fármaco que sea difícilmente soluble en agua en una disolución oftálmica es necesario idear disolver el fármaco en agua. Como el tensioactivo no iónico actúa de agente solubilizante, las siguientes pruebas de solubilidad se realizaron con el fin de asegurarse de su cantidad requerida.

10 Procedimiento de prueba: El presente compuesto que tiene una concentración que supera la solubilidad y el polisorbato 80 se añadieron a 10 ml de agua, las mezclas se agitaron a 5°C, temperatura ambiente y 40°C durante 24 horas, respectivamente, y luego se centrifugaron a 20.000 rpm, y las concentraciones del presente compuesto contenidas en los sobrenadantes se midieron por el procedimiento de HPLC.

Resultados y consideración: La Fig. 1 muestra los resultados medidos por el procedimiento de HPLC. El “%” en la figura es % en peso.

15 **[0037]** De la Fig. 1 se encuentra que la solubilidad del presente compuesto aumenta dependiendo de las cantidades de polisorbato 80, y las cantidades de polisorbato 80 (tensioactivo no iónico) son preferentemente cinco o más veces la concentración del presente compuesto, considerando condiciones de almacenamiento y un cambio en la concentración del presente compuesto. La solubilidad en agua del presente compuesto a bajas temperaturas es superior a la de altas temperaturas.

20 **[0038]** Los efectos de la presente invención son del siguiente modo. La solubilidad de los derivados de prostaglandina en agua mejora y la adsorción de los mismos al recipiente resináceo se inhibe sorprendentemente añadiendo tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno 60 a las disoluciones oftálmicas. La descomposición de los derivados de prostaglandina en las disoluciones oftálmicas se inhibe eficazmente añadiendo antioxidantes tales como etilendiamintetraacetato de sodio y dibutilhidroxitolueno. Estos resultados experimentales muestran que las concentraciones de los derivados de prostaglandina en la disolución oftálmica  
25 previnieron sorprendentemente que disminuyeran.

#### Aplicabilidad industrial

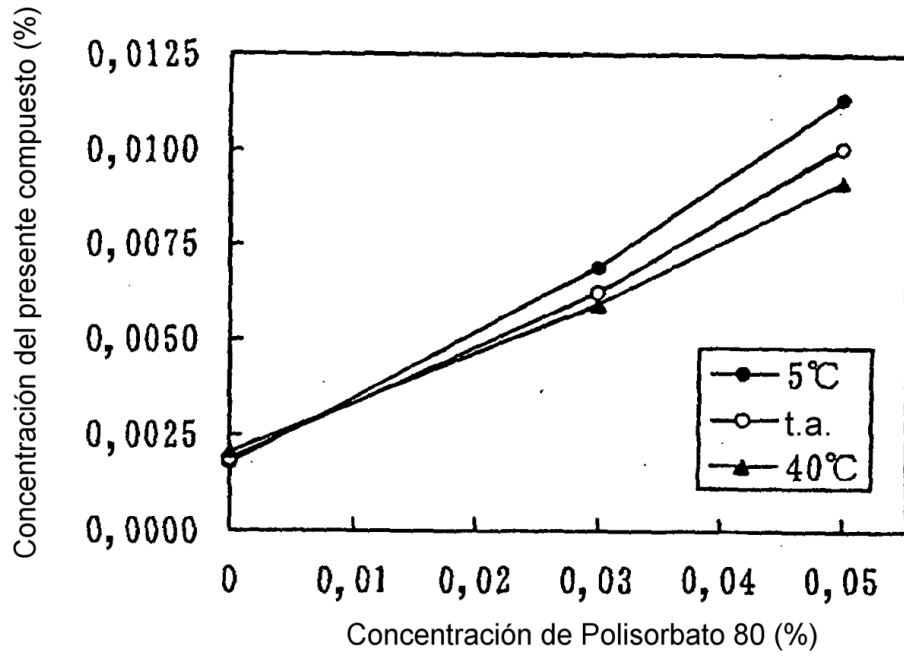
30 **[0039]** La presente invención proporciona disoluciones oftálmicas que comprenden derivados de prostaglandina que son susceptibles a adsorberse a un recipiente resinoso y difícilmente solubles en agua como principios activos, **caracterizadas porque** se previene que las concentraciones de los derivados de prostaglandina en las disoluciones oftálmicas disminuyan añadiendo un tensioactivo no iónico y/o un antioxidante.

## REIVINDICACIONES

1. Una disolución oftálmica que comprende un derivado de prostaglandina que es susceptible a adsorberse a un recipiente hecho de resina y difícilmente solubles en agua como principio activo, en la que el derivado de prostaglandina se selecciona en el grupo que consiste en 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; ésteres alquílicos de las mismas o sales de las mismas, y se previene que la concentración de dicho derivado de prostaglandina en la disolución oftálmica disminuya añadiendo polisorbato 80 como tensioactivo no iónico y ácido etilendiamintetraacético o sales del mismo como antioxidante.  
5
- 10 2. La disolución oftálmica según la reivindicación 1, en la que una concentración de dicho tensioactivo no iónico es al menos cinco veces la de dicho derivado de prostaglandina.
- 15 3. Un procedimiento para prevenir que disminuya la concentración de un derivado de prostaglandina que es susceptible a adsorberse a un recipiente resinoso y difícilmente soluble en agua, estando el derivado de prostaglandina contenido en una disolución oftálmica como principio activo, en el que el derivado de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste en 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; ésteres alquílicos de las mismas o sales de las mismas, y se previene que la concentración de dicho derivado de prostaglandina en la disolución oftálmica disminuya añadiendo polisorbato 80 como tensioactivo no iónico y como antioxidante ácido etilendiamintetraacético o sales del mismo como antioxidante a la disolución oftálmica.  
20
- 25 4. Un procedimiento para inhibir la adsorción de un derivado de prostaglandina que es susceptible a adsorberse a un recipiente resinoso y difícilmente soluble en agua, conteniendo el recipiente una disolución oftálmica que comprende dicho derivado de prostaglandina como principio activo, en el que el derivado de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste en 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; ésteres alquílicos de las mismas o sales de las mismas, y se previene que la concentración de dicho derivado de prostaglandina en la disolución oftálmica disminuya añadiendo polisorbato 80 como tensioactivo no iónico a la disolución oftálmica.
- 30 5. Un procedimiento para inhibir la descomposición de un derivado de prostaglandina que es susceptible a adsorberse a un recipiente resinoso y difícilmente soluble en agua, estando el derivado de prostaglandina contenido en una disolución oftálmica como principio activo, en el que el derivado de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste en 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranorprostaglandina F2 $\alpha$ ; ésteres alquílicos de las mismas o sales de las mismas, y se previene que la concentración de dicho derivado de prostaglandina en la disolución oftálmica disminuya añadiendo ácido etilendiamintetraacético o sales del mismo como antioxidante a la disolución oftálmica.  
35



Fig. 1



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- JP 3501025 W [0002]
- 10 • JP 2000108 A [0002]
- JP 11071344 A [0002] [0006]
- JP 10251225 A [0006]