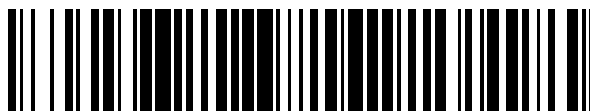


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 148**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05819874 .8**
96 Fecha de presentación: **26.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1829545**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Productos que contienen un derivado de prostaglandina F2 alfa**

30 Prioridad:
24.12.2004 JP 2004374009

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2012

73 Titular/es:
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:
KIMURA, Akio;
YAMADA, Hiroshi y
KADO, Takehiro

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 386 148 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

Productos que contienen un derivado de prostaglandina F2 α .

5 La presente invención se refiere a un producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α , donde una preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula se dispone en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno, oscilando la proporción entre el componente de propileno y el componente de etileno entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno), inhibiéndose la disminución del contenido en derivado de prostaglandina F2 α en la preparación líquida acuosa.

10 Como es sabido, los derivados de prostaglandina F2 α con uno o dos átomos de flúor en su molécula son útiles como agentes terapéuticos para el glaucoma y la hipertensión ocular (JP-A-10-251225 y JP-A-11-71344). Sin embargo, en general estos derivados de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula son poco solubles en agua y tienen la propiedad de ser fácilmente adsorbidos en los recipientes. Por ello, es necesario evitar problemas de solubilidad en agua y de adsorción en los recipientes.

15 El documento JP-A-2002-161037 describe una invención para mejorar la solubilidad en agua de un derivado de prostaglandina y el problema de su adsorción en un recipiente de resina mediante la adición de un agente tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 80, a una preparación líquida acuosa. Sin embargo, no se ha estudiado ningún recipiente de resina para mantener la propia preparación líquida acuosa. Por otro lado, el documento JP-T-2002-520368 refiere que una composición acuosa de prostaglandina que contiene prostaglandina y un agente tensioactivo es más estable cuando se mantiene en un recipiente hecho de una resina de polipropileno de estructura isotáctica o sindiotáctica que cuando se mantiene en un recipiente de resina de polietileno, lo que permite inhibir una disminución de la proporción residual de la misma.

20

Sin embargo, en lo que respecta al material del recipiente de resina, no existe ningún informe donde se estudie la estabilización del derivado de prostaglandina mediante la modificación de la proporción de los componentes monoméricos respectivos de copolímeros de propileno/etileno.

25 En este contexto, el documento WO 02/22106 A2 describe un método estable para almacenar una composición farmacéutica que contiene un compuesto análogo a la prostaglandina, método que incluye el paso de guardar la composición en un recipiente de propileno. Además, la EP 1 321 144 A1 describe un método para mejorar la solubilidad de los derivados de prostaglandina en agua e inhibir su adsorción en recipientes resinosos, así como a derivados de prostaglandina correspondientes. Por otro lado, el documento JP-A-2003138074 describe recipientes médicos moldeados por estiramiento y soplado de copolímeros de propileno-oc-olefina. Por último, el documento WO 00/03736 A1 describe un producto farmacéutico que comprende una formulación de prostaglandina acuosa y un recipiente de polipropileno.

30

Un objeto importante es proporcionar un recipiente de resina en el que se pueda almacenar de forma estable y durante largos períodos de tiempo una preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula.

35

Los presentes inventores han estudiado la inhibición de la disminución en el contenido de un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula mediante la conservación de una preparación líquida acuosa que contiene el derivado de prostaglandina F2 α en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno con diferentes proporciones de componentes monoméricos y, como resultado, sorprendentemente han descubierto que se puede inhibir de forma significativa la disminución del contenido del derivado de prostaglandina F2 α en un recipiente de resina hecho de un copolímero con una proporción específica de estos componentes, y de esta manera se ha llegado a la presente invención.

40

Así, la presente invención se refiere a:

- 45 1) un producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α , donde una preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula se almacena en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente propileno y el componente etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno), inhibiéndose la disminución del contenido en derivado de prostaglandina F2 α de la preparación líquida acuosa;
- 50 2) el producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α de acuerdo con el punto (1) anterior, donde el derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula es un derivado difluoroprostaglandina F2 α ;
- 3) el producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α de acuerdo con el punto (1) anterior, caracterizado porque la preparación líquida acuosa contiene un agente tensioactivo no iónico;

- 4) el producto que contiene un derivado de prostaglandina $F2\alpha$ de acuerdo con el punto (3) anterior, donde el agente tensioactivo no iónico es polisorbato 80;
- 5) el producto que contiene un derivado de prostaglandina $F2\alpha$ de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), donde la preparación líquida acuosa es un colirio ocular; y
- 5 6) un método para inhibir la disminución del contenido de un derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con al menos un átomo de flúor en su molécula en una preparación líquida acuosa, método que comprende almacenar la preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina $F2\alpha$ en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente propileno y el componente etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno).

10 En general el derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con al menos un átomo de flúor en su molécula de la presente invención es poco soluble en agua y tiene la propiedad adsorberse fácilmente en un recipiente. La frase "el derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con al menos un átomo de flúor en su molécula es poco soluble en agua" significa que se requieren 1.000 ml o más de agua para disolver 1 g del derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con al menos un átomo de flúor en su molécula (Farmacopea Japonesa, 13 edición, Norma General A-51 (1996)). La frase "la propiedad de adsorberse fácilmente en un recipiente" significa que, cuando el derivado de prostaglandina se prepara en forma de solución acuosa y se almacena en un recipiente, su contenido ("contenido" significa la cantidad de prostaglandina presente en solución acuosa que está realmente disuelta en la misma en relación con la cantidad de prostaglandina disuelta) disminuye de forma significativa.

20 El derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con al menos un átomo de flúor en su molécula (denominado en adelante como "prostaglandina que contiene flúor") de la presente invención no está particularmente limitado, siempre que se trate de un derivado de prostaglandina $F2\alpha$ con uno o más átomos de flúor en su molécula. Algunos ejemplos preferentes de los mismos incluyen los derivados de prostaglandina $F2\alpha$ descritos en los documentos JP-A-10-251225 y JP-A-11-713-44, ejemplos especialmente preferentes incluyen los derivados difluoroprostaglandina $F2\alpha$ descritos en el documento JP-A-11-71344 y ejemplos particularmente preferentes incluyen los derivados de difluoroprostaglandina $F2\alpha$ con dos átomos de flúor en posición 15 descritos en el documento JP-A-11-71344. Algunos ejemplos específicos particularmente preferentes incluyen 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluor-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina $F2\alpha$, 16-(3-clorofenoxi)-15-desoxi-15,15-difluor-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina $F2\alpha$, 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluor-13,14-dihidro-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina $F2\alpha$, alquil ésteres y también sales de las mismas. Ejemplos específicos de alquil ésteres incluyen alquil ésteres inferiores tales como ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, terc-butílicos, pentílicos y hexílicos.

30 Tal como se explicará detalladamente en la sección correspondiente a la prueba de estabilidad de almacenamiento descrita más abajo, cuando la preparación líquida acuosa que incluye la prostaglandina que contiene flúor se almacena en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente propileno y el componente etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno), la prostaglandina está claramente más estabilizada que cuando se almacena en un recipiente hecho de un homopolímero de propileno, inhibiéndose así su adsorción en la pared del recipiente.

40 El recipiente de resina de la presente invención se puede obtener moldeando un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente propileno y el componente etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno). El método de moldeo consiste, por ejemplo, en moldeo por inyección y soplado. El copolímero de propileno/etileno con la proporción entre sus componentes monoméricos descrita anteriormente puede consistir en un copolímero obtenido mediante un método de polimerización. Un copolímero preferente es, por ejemplo, un copolímero aleatorio obtenido mediante copolimerización aleatoria de propileno y etileno.

45 En la presente invención se puede añadir un agente tensioactivo no iónico a la preparación líquida acuosa. El agente tensioactivo no iónico es útil para inhibir la disminución del contenido de prostaglandina que contiene flúor en la preparación líquida acuosa, ya que aumenta la solubilidad en agua de dicha prostaglandina que contiene flúor. Algunos ejemplos específicos de agentes tensioactivos no iónicos incluyen polioxietilén ésteres de ácidos grasos tales como polisorbato 80 [polioxietilén sorbitano monooleato], polisorbato 60 [polioxietilén sorbitano monoestearato], polisorbato 40 [polioxietilén sorbitano monopalmitato], polioxietilén sorbitano monolaurato, polioxietilén sorbitano trioleato y polisorbato 65 [polioxietilén sorbitano triestearato]; polioxietilén polioxipropilén glicoles 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]; polioxil 40 estearato, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y similares. Algunos ejemplos preferentes de éstos incluyen polisorbato 80 [polioxietilén sorbitano monooleato], polioxil 40 estearato y similares. Estos agentes tensioactivos no iónicos se pueden utilizar solos o en combinaciones de dos o más de ellos. Un ejemplo de agente tensioactivo no iónico particularmente preferente es polisorbato 80 [polioxietilén sorbitano monooleato], que se utiliza ampliamente como aditivo para colirios.

Preferiblemente, en el producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α de la presente invención, la prostaglandina que contiene flúor está presente en un estado disuelto en agua. La concentración de prostaglandina que contiene flúor en la preparación líquida acuosa se puede seleccionar adecuadamente en función de la aplicación de la preparación líquida acuosa. Por ejemplo, en el caso de un colirio, la concentración de prostaglandina que contiene flúor en el colirio oscila preferentemente entre el 0,00005 y el 0,05%, aunque se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con la enfermedad a tratar o con los síntomas. Además, cuando se añade el agente tensioactivo no iónico al colirio, la cantidad de agente tensioactivo no iónico añadida también se puede aumentar o reducir correspondientemente conforme a la concentración de prostaglandina que contiene flúor. En vista de la mejora de la solubilidad en agua de la prostaglandina que contiene flúor, la concentración del agente tensioactivo no iónico es preferentemente 5 o más veces superior que la concentración de la prostaglandina que contiene flúor. Además, cuando es necesario mejorar aun más la solubilidad en agua de la prostaglandina que contiene flúor, la concentración del agente tensioactivo no iónico particularmente preferente es 10 o más veces superior que la concentración de la prostaglandina que contiene flúor.

Cuando el producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α de la presente invención es un colirio, además del agente tensioactivo no iónico también se pueden añadir diversos aditivos farmacéuticamente aceptables, incluyendo antioxidantes, como ácido etilendiamintetraacético o dibutilhidroxitolueno; agentes de tonicidad, como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, glicerina o propilenglicol; tampones, como ácido bórico, bórax, ácido cítrico, hidrogenofosfato de disodio o ácido ϵ -aminocaproico; conservantes, como cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, ácido sórbico, sorbato de potasio, parahidroxibenzoato de etilo o de butilo. Los métodos para preparar el colirio incluyendo la prostaglandina que contiene flúor no requieren ninguna tecnología o proceso especiales, pudiendo prepararse el colirio mediante métodos bien conocidos. Además, el pH del colirio se ajusta preferentemente a un valor de 3 a 8, de forma particularmente preferente de 4 a 7.

Tal como se explicará detalladamente en la sección correspondiente a la prueba de estabilidad de almacenamiento, cuando la preparación líquida acuosa incluyendo la prostaglandina que contiene flúor se almacena en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente propileno y el componente etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno), la prostaglandina está más estabilizada que cuando se almacena en un recipiente de resina hecho de un homopolímero de propileno, inhibiéndose de forma significativa la disminución del contenido en prostaglandina que contiene flúor.

La presente invención se describe detalladamente a continuación mediante la realización de una prueba de estabilidad de almacenamiento (a 40°C durante 7 días). No obstante, dichas descripciones se ofrecen para una mejor comprensión de la presente invención y no suponen ninguna limitación del alcance de la misma.

Ejemplo: Prueba de Estabilidad de Almacenamiento

1. Preparación del colirio

Como ejemplo típico de un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula se utilizó isopropil éster de 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluor-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina F2 α (denominado en adelante "el presente compuesto"). El presente compuesto (0,0005%) y polisorbato 80 (0,05%) se disolvieron en agua purificada y después se añadieron aditivos de uso común, tales como edetato disódico (cantidad suficiente), glicerina concentrada (cantidad suficiente), cloruro de benzalconio (cantidad suficiente) y similares, para obtener un colirio con una presión osmótica de aproximadamente 1 y un pH de aproximadamente 6.

2. Producción de los recipientes de resina

Los recipientes de resina de la presente invención se obtuvieron mediante moldeo por inyección y soplado de copolímeros aleatorios de propileno/etileno (las proporciones entre el componente propileno y el componente etileno son 98,7/1,3, 97,4/2,6 y 96,4/3,6 (componente propileno/componente etileno)), y un homopolímero de propileno, respectivamente.

3. Método de prueba

El colirio (110 ml) obtenido en la sección "1. Preparación del colirio" se dispuso en un recipiente de vidrio y el recipiente de vidrio se calentó a 40°C. Después, los recipientes de resina (7 recipientes en cada caso) obtenidos en la sección "2. Producción de los recipientes de resina" se sumergieron en el recipiente de vidrio y se almacenaron a una temperatura de 40°C durante 7 días. La cantidad del presente compuesto contenida en el recipiente de vidrio se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución antes y después del almacenamiento, calculándose el contenido del presente compuesto (promedio) tomando el contenido del presente compuesto en el momento del comienzo del almacenamiento como el 100%. Los resultados de la prueba se muestran en la Figura 1.

4. Discusión

Como se puede observar claramente en la Figura 1, cuando el presente compuesto se almacena en un recipiente hecho de un copolímero aleatorio de propileno/etileno con cada una de las proporciones de componentes arriba mencionadas, el contenido del presente compuesto es mayor que cuando éste se almacena en un recipiente hecho

de un homopolímero de propileno, siendo el primer recipiente excelente en lo que respecta a la estabilidad de almacenamiento del presente compuesto.

5 La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo y la relación entre la proporción del componente de etileno en un recipiente hecho de un copolímero aleatorio de propileno/etileno con cada una de las proporciones de componentes y un recipiente hecho de un homopolímero de propileno, y el contenido del presente compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α , donde una preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula se almacena en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente de propileno y el componente de etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno), inhibiéndose la disminución del contenido en derivado de prostaglandina F2 α en la preparación líquida acuosa.
5
2. Producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α según la reivindicación 1, donde el derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula es un derivado de difluoroprostaglandina F2 α .
10
3. Producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación líquida acuosa contiene un agente tensioactivo no iónico.
4. Producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente tensioactivo no iónico es polisorbato 80.
- 15 5. Producto que contiene un derivado de prostaglandina F2 α según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la preparación líquida acuosa es un colirio.
- 20 6. Método para inhibir la disminución del contenido de un derivado de prostaglandina F2 α con al menos un átomo de flúor en su molécula en una preparación líquida acuosa, que consiste en almacenar la preparación líquida acuosa que contiene un derivado de prostaglandina F2 α en un recipiente de resina hecho de un copolímero de propileno/etileno donde la proporción entre el componente de propileno y el componente de etileno oscila entre 96,4/3,6 y 98,7/1,3 (componente propileno/componente etileno).

Fig. 1

