

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 967**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2006 E 06782153 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1916002**

54 Título: **Método para la prevención de la degradación de una sustancia térmicamente inestable**

30 Prioridad:

**02.08.2005 JP 2005223862**

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

**16.05.2014**

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME  
HIGASHIYODOGAWA-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**ASADA, HIROYUKI y  
KIMURA, AKIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 460 967 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

Método para la prevención de la degradación de una sustancia térmicamente inestable

La presente invención se refiere a un método para prevenir la degradación de un medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona en unas gotas oculares añadiendo trometamol a las gotas oculares que contiene el medicamento térmicamente inestable, y una composición de gotas oculares en la que se previene la degradación de un medicamento térmicamente inestable en unas gotas oculares añadiendo trometamol a la gota que contiene el medicamento térmicamente inestable.

En unas gotas oculares a veces se añade un medicamento térmicamente inestable, por ejemplo, un derivado de prostaglandina como latanoprost, isopropil-unoprostona, tafluprost o travoprost, un esteroide esterificado como succinato de metilprednisolona-sodio o acetato de prednisolona, un éster de ácido carboxílico como parahidroxibenzoato de etilo, aminobenzoato de etilo, procaína o aspirina o similar.

Sin embargo, la temperatura de almacenamiento para unas gotas oculares puede aumentar a veces durante la distribución o almacenamiento. En el caso en que un medicamento térmicamente inestable esté contenido en unas gotas oculares, cuando el medicamento se degrada debido a una elevación de la temperatura de almacenamiento, no se exhibe una eficacia del fármaco y, adicionalmente, a veces se puede producir materia en suspensión o las gotas oculares se pueden poner turbias. Si se almacena en un lugar frío, se puede prevenir eficazmente la degradación de un medicamento térmicamente inestable. Sin embargo, unas gotas oculares pueden ser expuestas a diversos entornos, por lo tanto, es necesario prevenir la degradación del medicamento mediante un método distinto al almacenamiento en un lugar frío.

Por otra parte, es una norma general que se añada una amina orgánica soluble en agua a unas gotas oculares como un tampón, sin embargo, la amina orgánica soluble en agua es añadida a veces para otros fines.

El documento JP-A-2003-146881 describe una invención que se refiere a una preparación oftálmica anti-alérgica y describe que añadiendo una amina orgánica a una preparación oftálmica que contiene pemirolast potasio (medicamento), se puede prevenir el depósito de pemirolast potasio. Adicionalmente, el documento JP-A-2003-327530 describe una invención que se refiere a unas gotas oculares que contienen un derivado de tetrazol y describe que añadiendo un compuesto de amina básica, se puede mejorar el efecto conservante de un conservante catiónico.

Sin embargo, no hay ninguna información de que añadiendo una amina orgánica a unas gotas oculares que contienen un medicamento térmicamente inestable, se establezca el medicamento para prevenir así su degradación.

Los documentos US 6.486.208 B1 y WO 00/18316 A2 describen una composición oftálmica de liberación sostenida y fácil de usar y un método de terapia ocular. La patente de EE.UU. 5.767.154 describe 5-trans-prostaglandinas de la serie F y su uso como hipertensores oculares. El documento US 2002/0002185 A1 describe composiciones y métodos para reducir la hipertensión ocular. El documento JP-2004-182719 A describe una loción ocular estable latanoprost como ingrediente activo. El documento JP-08-291065 A describe unas gotas oculares de pranoprofeno que contienen una amina orgánica combinada con el mismo.

Es deseado que incluso si la temperatura de almacenamiento para unas gotas oculares se eleva durante la distribución o almacenamiento, se prevenga la degradación de un medicamento térmicamente inestable contenido en las gotas oculares, para estabilizar así las gotas oculares.

Los presentes inventores hicieron estudios intensivos con el fin de evitar la degradación de un medicamento térmicamente inestable y encontraron que añadiendo trometamol a unas gotas oculares que contienen un medicamento térmicamente inestable, seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona, puede ser eficazmente prevenida la degradación del medicamento en las gotas oculares y, por lo tanto, las gotas oculares pueden ser almacenadas de forma estable.

Es decir, la presente invención se dirige a:

- (1) un método para prevenir la degradación de un medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona en unas gotas oculares añadiendo trometamol a las gotas oculares que contienen tafluprost o isopropil-unoprostona y ajustando el pH de las gotas oculares en el intervalo de 4 a 8;
- (2) el método según el apartado (1) anterior, en que el medicamento térmicamente inestable es tafluprost;
- (3) una composición de gotas oculares en la que se previene de un medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona en unas gotas oculares añadiendo trometamol a las gotas oculares que contienen tafluprost o isopropil-unoprostona y ajustando el pH de las gotas oculares en el intervalo de 4 a 8;
- (4) la composición de gotas oculares según el apartado (3) anterior, en la que el medicamento térmicamente

inestable es tafluprost.

5 En la presente invención, el medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona es un derivado de prostaglandina que tiene una tendencia a ser degradado en unas gotas oculares cuando la temperatura se hace mayor que la temperatura ambiente (25 °C) y este medicamento térmicamente inestable tiene un enlace éster y una tendencia a ser térmicamente hidrolizado.

La concentración del medicamento térmicamente inestable en unas gotas oculares no está particularmente limitada en la medida en que sea una concentración que permita que el medicamento exhiba una eficacia deseada del fármaco y, por ejemplo, está en el intervalo de 0,00001 a 10% (p/v).

El trometamol es una amina orgánica soluble en agua que tiene un grupo hidroxilo.

10 La concentración de trometamol en unas gotas oculares no está particularmente limitada, sin embargo, por ejemplo, está preferentemente en el intervalo de 0,001 a 5% (p/v) más preferentemente de 0,005 a 3% (p/v).

Las gotas oculares de la presente invención pueden ser preparadas mediante un método ampliamente usado y puede ser añadido un agente de tonicidad, un tampón, un agente de ajuste del pH, un solubilizante, un agente para aumentar la viscosidad o similar.

15 Ejemplos del agente de tonicidad incluyen glicerina, propilenglicol, polietilen-glicol, trehalosa, sacarosa, sorbitol, manitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y similares.

20 Ejemplos del tampón incluyen fosfatos como fosfato de sodio, dihidrógeno-fosfato de sodio, hidrógeno-fosfato de disodio, fosfato de potasio, dihidrógeno-fosfato de potasio y hidrógeno-fosfato de dipotasio; boratos como borato de sodio y borato de potasio; citratos, como citrato de sodio y citrato de disodio; acetatos como acetato de sodio y acetato de potasio; carbonatos como carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio y similares.

Ejemplos del agente para ajustar el pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio y similares.

25 Ejemplos del solubilizante incluyen polisorbato 80, polioxietileno, aceite de ricino 60 hidrogenado, macrogol 4000 y similares.

Ejemplos del agente para aumentar la viscosidad incluyen hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, poli(alcohol vinílico), polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona y similares.

El pH de las gotas oculares de la presente invención está en el intervalo de 4 a 8.

30 Añadiendo trometamol a unas gotas oculares que contienen un medicamento térmicamente inestable, seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona, se puede prevenir eficazmente la degradación del medicamento en las gotas oculares y, por lo tanto, se pueden proporcionar unas gotas oculares estables.

Ensayo de estabilidad frente al calor (ejemplo de referencia)

35 Usando latanoprost (nombre químico: (Z)-7[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]-ciclopentil]-5-heptanoato de isopropilo) como un medicamento térmicamente inestable se llevó a cabo un ensayo de estabilidad frente al calor.

(1) Preparación de la muestra

Formulación 1 como referencia

40 Se disolvió 1 g de trometamol en aproximadamente en 80 ml de agua purificada y el pH de la solución se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico diluido. Seguidamente, el volumen total se llevó a 100 ml con agua purificada, con lo que se preparó un vehículo. Se añadieron 100 ml del vehículo resultante a 5 mg de latanoprost y la mezcla se agitó en un baño de agua a aproximadamente a 80 °C con calentamiento, para disolver así el latanoprost. Después de que la temperatura de la solución resultante volvió a temperatura ambiente, el pH de la solución se confirmó que era 7,0.

Formulación comparativa 1

45 Se disolvió 1 g de dihidrógeno-fosfato de sodio (un tampón) en aproximadamente 80 ml de agua purificada y el pH de la solución se ajustó a 7,0 con hidróxido de sodio 1 N. Seguidamente, el volumen total se llevó a 100 ml con agua purificada con lo que se preparó un vehículo. Se añadieron 100 ml del vehículo resultante a 5 mg de latanoprost y la mezcla se agitó en un baño de agua a aproximadamente 80 °C con calentamiento, para disolver así el latanoprost. Después de que la temperatura de la solución resultante se hizo volver a temperatura ambiente, el pH de la solución se confirmó que era 7,0.

(2) Método de ensayo y resultados

Se introdujeron 5 ml de cada uno de la formulación de referencia 1 y formulación Comparativa 1 en ampollas de vidrio que se almacenaron a 80 °C durante 4 semanas y 50 °C durante 8 semanas, respectivamente, para cada formulación.

- 5 Seguidamente, se determinación el contenido de latanoprost cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y se calculó la relación residual del mismo.

Los resultados del ensayo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Relación residual de latanoprost (%)	
	80 °C, 4 semanas	50 °C, 8 semanas
Muestra 1	84 %	96 %
Muestra Comparativa 1	24 %	89 %

10 (3) Explicación

Como es evidente a partir de la tabla 1, la relación residual de latanoprost en las gotas oculares (muestra 1) a las que se añadieron trometamol es mayor que en las gotas oculares (muestra comparativa 1) a las que se añadieron dihidrógeno-fosfato de sodio. Por lo tanto, añadiendo una amina orgánica (trometamol) a unas gotas oculares que contienen un medicamento térmicamente inestable (latanoprost), puede ser eficazmente prevenida la degradación del medicamento térmicamente inestable en las gotas oculares y, por lo tanto, las gotas oculares pueden ser establemente almacenadas.

- 15

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para prevenir la degradación de un medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona en unas gotas oculares, añadiendo trometamol a las gotas oculares que contienen tafluprost o isopropil-unoprostona y ajustando el pH de las gotas oculares en el intervalo de 4 a 8.
- 5 2. El método según la reivindicación 1, en el que el medicamento térmicamente inestable es tafluprost.
3. Una composición de gotas oculares en la que se previene la degradación de un medicamento térmicamente inestable seleccionado entre tafluprost o isopropil-unoprostona en unas gotas oculares añadiendo trometamol a las gotas oculares que contienen tafluprost o isopropil-unoprostona y ajustando el pH de las gotas oculares en el intervalo de 4 a 8.
- 10 4. La composición de gotas oculares según la reivindicación 3, en la que el medicamento térmicamente inestable es tafluprost.