

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 840**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008 E 08828329 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2193795**

54 Título: **Composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost**

30 Prioridad:

29.08.2007 JP 2007222316
10.01.2008 JP 2008002673

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

23.10.2014

73 Titular/es:

WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
5-3, Nihonbashi-Muromachi 1-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8330, JP

72 Inventor/es:

YODA, KOHEI;
YAMAZAKI, SATOSHI y
KAWAGUCHI, EMI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 511 840 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

Composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa introducida en un envase equipado con filtro, que comprende latanoprost y un tensioactivo no iónico.

Antecedentes de la técnica

10 Se requiere que las composiciones farmacéuticas acuosas, incluidas las gotas para los ojos y similares, tengan suficiente eficacia de conservación para impedir que se contaminen con microorganismos durante la producción o uso de las composiciones. La eficacia de conservación normalmente se verifica mediante los ensayos de eficacia de conservación prescritos en la información general de la Farmacopea Japonesa.

15 Para impartir suficiente eficacia de conservación a la composición farmacéutica acuosa, se ha considerado esencial añadir conservantes, en particular, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico o sus sales, o similares. Sin embargo, existe la preocupación de que el uso de algunas clases de conservantes puede tener un efecto adverso sobre algunos tejidos, por ejemplo, la córnea o similares. Por lo tanto, es deseable que las composiciones farmacéuticas acuosas no contengan ninguna clase de conservantes, o los contengan en concentraciones muy bajas si es que hay que añadirlos.

20 La ausencia de conservantes naturalmente sugiere que la composición no pasará los ensayos de eficacia de conservación. Se ha propuesto otro método donde no se añade conservante, es decir, un método de uso como envases para contener composiciones farmacéuticas acuosas en el mismo un contenedor especial, particularmente, un envase equipado con filtro o un envase desechable (envase de unidad sencillo). El envase equipado con filtro puede impedir la entrada de bacterias dentro de los contenidos, es decir, constitucionalmente impedir la contaminación de los contenidos (documento JP 2004-051170 A y JP 2004-166978 A). El envase desechable se descarta una vez abierto y usado, de modo que el envase contaminado no se usará de nuevo incluso si las bacterias se mezclan dentro de los contenidos del envase. El método de uso de tal envase equipado con filtro o envase desechable se considera notablemente ventajoso como el método donde no se añade conservante a las composiciones farmacéuticas acuosas.

30 Sin embargo, el uso del envase desechable conducirá a pérdida de mucha medicación líquida. Para facilitar la separación de la medicación en porciones, es necesario introducir la medicación líquida en cada envase en cantidad superior a la que se ha de usar en una aplicación simple. Esto es altamente desventajoso, especialmente para la medicación que contiene materias primas caras. Además, algunos envases desechables están en formas especiales u otros tienen que ser tratados de manera diferente a partir de los envases generales, por ejemplo, descartando la primera gota de medicación antes de usar. Esto puede causar diversos problemas en el uso. A diferencia de esto, el envase equipado con filtro tiene la ventaja de ser tratado de la misma manera que en los envases generales. Esto significa que los usuarios pueden tratar el envase equipado con filtro sin reconocer el envase equipado con filtro como uno especial, el cual puede reducir significativamente los problemas inesperados.

35 Tal como se ha mencionado previamente, se considera extremadamente útil rellenar un envase equipado con filtro con una composición farmacéutica acuosa sin conservantes que pueden tener un efecto adverso sobre algunos tejidos, tales como la córnea o similares.

40 En vista de la estructura del envase, se deja que la composición farmacéutica acuosa pase a través del filtro instalado en el envase. Por lo tanto, se debería dar consideración a la interacción entre los ingredientes contenidos en la composición farmacéutica acuosa y el filtro instalado en el envase. Hay algunos materiales que tienden a ser fácilmente adsorbidos por el filtro debido a sus propiedades químicas o físicas. En otras palabras, la compatibilidad entre la composición farmacéutica acuosa y el material para constituir el filtro es importante cuando la composición farmacéutica acuosa se introduce en el envase equipado con filtro.

45 El documento US 2005/287325 describe una composición acuosa de latanoprost comprendida en un envase con adsorción reducida de latanoprost en dicho envase.

Compendio de la invención**Problema técnico**

50 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost introducida en un envase equipado con filtro, en la que se impide la adsorción de latanoprost en el filtro.

Solución al problema

Los inventores de la presente invención investigaron intensamente los efectos de los aditivos contenidos en la composición farmacéutica acuosa sobre la adsorción de latanoprost en el filtro. Como resultado, se ha encontrado

que la adsorción de latanoprost en el filtro se puede impedir significativamente cuando la composición contiene un tensioactivo no iónico y está introducida en un envase equipado con filtro construido a partir de un material particular. Así se ha conseguido la invención.

5 Por consiguiente, la invención proporciona un envase con filtro, que comprende una composición farmacéutica acuosa, como se indica a continuación.

1. Un envase con filtro, que comprende una composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost introducida en el mismo, caracterizado porque la composición comprende además un tensioactivo no iónico y el filtro comprende al menos un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéter sulfona, poli(fluoruro de vinilideno), policarbonato y politetrafluoroetileno.

10 2. El envase como el descrito en el punto 1 anteriormente mencionado, en el que el material para el filtro es poliéter sulfona.

3. El envase como el descrito en el punto 1 ó 2 anteriormente mencionado, en el que el tensioactivo no iónico comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbato, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, estearato de polioxilo, y polioxietileno polioxipropileno glicol.

15 4. El envase como el descrito en el punto 1 ó 2 anteriormente descrito, en el que el tensioactivo no iónico comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, estearato de polioxilo (40), y polioxietileno (200) polioxipropileno glicol (70).

5. El envase como el descrito en el punto 1 ó 2 anteriormente mencionado, en el que el tensioactivo no iónico comprende polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60.

20 **Efectos ventajosos de la invención**

La composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost introducida en un envase equipado con filtro de acuerdo con la invención, contiene un tensioactivo no iónico y el filtro emplea un material específico. Esto tiene el efecto de impedir significativamente que el latanoprost sea adsorbido en el filtro.

Descripción de las realizaciones

25 La concentración de latanoprost empleada en la composición de la invención, la cual no está particularmente limitada siempre que se puedan obtener los efectos de la invención, puede ser preferiblemente de 0,0005 a 5% en p/v, y más preferiblemente de 0,001 a 1% en p/v.

30 Se puede(n) usar cualquier tensioactivo(s) no iónico(s) en la invención con no particular limitación siempre que se puedan obtener los efectos de la invención. Preferiblemente, se pueden usar polisorbato, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, estearato de polioxilo y polioxietileno polioxipropileno glicol, y más preferiblemente se pueden usar polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, estearato de polioxilo 40 y polioxietileno (200) polioxipropileno glicol (70), y lo más preferiblemente se pueden usar polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60.

35 La concentración del tensioactivo no iónico usado en la invención no está particularmente limitada siempre que se puedan obtener los efectos de la invención, pero pueden estar preferiblemente en el intervalo de 0,0005 a 10% en p/v, y más preferiblemente de 0,001 a 5% p/v.

El material del envase usado en la invención no está particularmente limitado siempre que se puedan obtener los efectos de la invención, pero puede ser preferiblemente polipropileno, polietileno o tereftalato de polietileno, y más preferiblemente polipropileno.

40 El material del filtro usado en la invención es poliéter sulfona (PES, del Inglés "Polyether Sulfone"), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF, del Inglés "Polyvinylidene Fluoride", policarbonato o politetrafluoroetileno (PTFE, del Inglés "Polytetrafluoro ethylene"). En particular, la poliéter sulfona es más preferible. Los filtros comercialmente disponibles hechos de poliéter sulfona incluyen Millipore Express (marca comercial registrada) y Millipore Express (marca comercial registrada) PLUS hechos por "Millipore Corporation", y similares.

45 No hay límite al pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención siempre que se puedan obtener los efectos de la invención, pero es preferible el intervalo de pH de 4 a 10. En consideración a la irritación de los ojos, la composición farmacéutica acuosa de la invención preferiblemente se puede ajustar a pH 5,0 a 8,0 y más preferiblemente 6,2 a 7,2.

50 Se puede usar cualquier ajustador del pH con no particular limitación, y se pueden usar, por ejemplo, fosfatos y boratos. Más específicamente, se pueden usar dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato de disodio dodecahidrato, ácido bórico, bórax y similares.

El índice de presión osmótica de la composición farmacéutica acuosa de la invención no está particularmente limitado siempre que se puedan obtener los efectos de la invención, pero preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 4,0. En consideración a la irritación de los ojos, el índice de presión osmótica preferiblemente se puede ajustar a 0,5 a 2,0, y más preferiblemente 0,8 a 1,2.

5 Para ajustar el índice de presión osmótica de la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención, se puede añadir una diversidad de agentes isotónicos generalmente usados. Ejemplos del agente isotónico iónico incluyen cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y similares. Ejemplos del agente isotónico no iónico incluyen dextrosa, xilitol, D-sorbitol, D-manitol, glicerol, propilenglicol, macrogol 4000 y similares.

10 La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención puede comprender además edetato de sodio o similares como estabilizadores, preferiblemente en una cantidad de 0,0001 a 0,1% en p/v, y más preferiblemente de 0,001 a 0,01% en p/v.

15 La composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost introducida en un envase equipado con filtro de acuerdo con la invención es adaptable a cualquier ruta de administración al tomar la ventaja de las características de la composición. Son deseables las composiciones adaptables a la administración local a los oídos, nariz u ojos, y son las más preferibles las composiciones preparadas para la administración local a los ojos (es decir, gotas para los ojos).

Ejemplos

Ejemplo de ensayo 1

20 Se añadió 0,02 g de cloruro de benzalconio a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvió en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas (material: polipropileno) equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa (Ejemplo Comparativo 1).

30 Se añadió o bien polisorbato 80 o aceite de ricino hidrogenado polioxiétileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvió en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se prepararon las composiciones farmacéuticas acuosas de la invención (Ejemplos 1 y 2).

35 El contenido de latanoprost en cada una de las composiciones farmacéuticas acuosas preparadas en el Ejemplo Comparativo y los Ejemplos anteriormente mencionados se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del Inglés "High Performance Liquid Chromatography"). La determinación se llevó a cabo usando tres muestras: la primera gota la cual se dejó pasar a través del filtro y la gota (más adelante referida como "primera gota") después de que se prepara la composición farmacéutica acuosa y se rellena en el envase, la gota posterior (más adelante referida como "segunda gota"), y una disolución introducida en el envase (más adelante referida como "disolución en envase"). Se evaluó la adsorción de latanoprost por el filtro comparando los resultados de la HPLC de
40 la primera gota y la segunda gota con disolución en envase. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingredientes (p/v (%))		Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Latanoprost		0,005	0,005	0,005
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato		0,585	0,585	0,585
Fosfato de disodio dodecahidrato		1,2	1,2	1,2
Cloruro de benzalconio		0,02	-	-
Polisorbato 80		-	0,5	-
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60		-	-	0,5
pH de la composición		6,7	6,7	6,7
Índice de presión osmótica de la composición		aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1
Material para filtro: poliéter sulfona				
Contenido de Latanoprost (porcentaje (%)) basado en la concentración de la composición)	Disolución en envase	96,7%	103,6%	104,5%
	Primera gota (frente a disolución en envase)	47,4%(descenso del 50,9%)	93,1% (descenso del 10,1%)	93,7% (descenso del 10,3%)
	Segunda gota (frente a disolución en envase)	28,7% (descenso del 70,3%)	105,6% (descenso del -1,9%)	97,7% (descenso del 6,5%)

5 Cuando se comparan los Ejemplos 1 y 2 con el Ejemplo Comparativo 1, se encuentra que la adsorción de latanoprost al filtro se puede reducir notablemente añadiendo el tensioactivo no iónico de la invención a la composición. El descenso del contenido de latanoprost en la primera gota es aproximadamente del 10% en cada uno de los Ejemplos 1 y 2. El descenso del contenido de latanoprost en la segunda gota es del -1,9% en el Ejemplo 1. El descenso del contenido de latanoprost en la segunda gota es del 6,5% en el Ejemplo 2. Tanto en la primera gota como en la segunda gota, los descensos del contenido de latanoprost en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son inferiores al del Ejemplo Comparativo 1. Esos resultados demuestran que cada tensioactivo no iónico, polisorbato 80 o aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, pueden tener el efecto de la invención.

Ejemplo de Ensayo 2

15 Se añadió 0,02 g de cloruro de benzalconio a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvió en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa (Ejemplo Comparativo 2).

20 Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 3).

25 Se añadieron polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 y estearato de polioxilo 40 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 4).

30 Se añadieron polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 y propilenglicol a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 5).

35 Se añadieron polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, estearato de polioxilo 40 y polioxietileno (200) polioxipropileno glicol (70) a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se

añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 6).

Se determinó el contenido de latanoprost en cada una de las composiciones farmacéuticas acuosas preparadas en el Ejemplo Comparativo y los Ejemplos anteriormente mencionados mediante HPLC. La determinación se llevó a cabo usando tres muestras: la primera gota la cual se dejó pasar a través del filtro y la gota (más adelante referida como "primera gota") después de que se preparara la composición farmacéutica acuosa y se rellenara en el envase, la gota posterior (más adelante referida como "segunda gota"), y una disolución empaquetada en el envase (más adelante referida como "disolución en envase"). Se evaluó la adsorción de latanoprost por el filtro comparando los resultados de la HPLC de la primera gota y la segunda gota con disolución en envase. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ingredientes (p/v (%))		Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Latanoprost		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato		0,585	0,585	0,585	0,293	0,585
Fosfato de disodio dodecahidrato		1,2	1,2	1,2	0,6	1,2
Cloruro de benzalconio		0,02	-	-	-	-
Polisorbato 80		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de polioxilo 40		-	-	0,08	-	0,08
polioxietileno (200) polioxipropileno glicol (70)		-	-	-	-	5
Propilenglicol		-	-	-	1,4	-
pH de la composición		6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Índice de presión osmótica de la composición		aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1
Material para filtro: poliéter sulfona						
Contenido de Latanoprost (porcentaje (%) basado en la concentración de la composición)	Disolución en envase	96,7%	99,4%	96,5%	97,5%	103,3%
	Primera gota (frente a disolución en envase)	47,4% (descenso del 50,9%)	93,0% (descenso del 6,4%)	85,4% (descenso del 11,5%)	84,1% (descenso del 13,7%)	99,0% (descenso del 4,2%)
	Segunda gota (frente a disolución en envase)	28,7% (descenso del 70,3%)	96,7% (descenso del 2,7%)	91,6% (descenso del 5,0%)	96,6% (descenso del 0,9%)	101,9% (descenso del 1,4%)

Cuando se comparan los Ejemplos 3 a 6 con el Ejemplo Comparativo 2, se encuentra que la adsorción de latanoprost por el filtro se puede reducir notablemente añadiendo el tensioactivo no iónico de la invención a la composición. El descenso del contenido de latanoprost en la primera gota es del 4,2 al 13,7%, y en la segunda gota es del 0,9 al 5,0% en los Ejemplos 3 a 6. El índice de descenso en el contenido de latanoprost en cualquiera de los Ejemplos 3 a 6 es obviamente inferior al del Ejemplo Comparativo 2.

Ejemplo de ensayo 3

Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas (material: polipropileno) equipado con filtro hecho de éster de celulosa mezclado (MF-Millipore (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa (Ejemplo Comparativo 3).

Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas (material: polipropileno) equipado con filtro hecho de

polietileno (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa (Ejemplo Comparativo 4).

5 Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 7).

10 Se determinó el contenido de latanoprost en cada una de las composiciones farmacéuticas acuosas preparadas en los Ejemplos Comparativos y el Ejemplo anteriormente mencionados mediante HPLC. La determinación se llevó a cabo usando tres muestras: la primera gota la cual se dejó pasar a través del filtro y la gota (más adelante referida como "primera gota") después de que se preparara la composición farmacéutica acuosa y se rellenara en el envase, la gota posterior (más adelante referida como "segunda gota"), y una disolución introducida en el envase (más adelante referida como "disolución en envase"). Se evaluó la adsorción de latanoprost por el filtro comparando los resultados de la HPLC de la primera gota y la segunda gota con "disolución en envase". Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingredientes (p/v (%))		Ejemplo Comparativo 3	Ejemplo Comparativo 4	Ejemplo 7
Latanoprost		0,005	0,005	0,005
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato		0,585	0,585	0,585
Fosfato de disodio dodecahidrato		1,2	1,2	1,2
Polisorbato 80		0,5	0,5	0,5
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60		0,5	0,5	0,5
pH de la composición		6,7	6,7	6,7
Índice de presión osmótica de la composición		aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1
Material para filtro		Éster de celulosa mezclado	Polietileno	Poliéter sulfona
Contenido de Latanoprost (porcentaje (%) basado en la concentración de la composición)	Disolución en envase	95,1%	97,4%	99,4%
	Primera gota (frente a disolución en envase)	61,0% (descenso del 35,8%)	0,0% (descenso del 100%)	93,0% (descenso del 6,4%)
	Segunda gota (frente a disolución en envase)	81,1% (descenso del 14,7%)	94,6% (descenso del 2,9%)	96,7% (descenso del 2,7%)

20 Cuando se compara el Ejemplo 7 con los Ejemplos Comparativos 3 y 4, se encuentra que la adsorción de latanoprost por el filtro se puede reducir notablemente usando el material específico del filtro de la invención. El índice de descenso en el contenido de latanoprost en las primeras y segundas gotas en el Ejemplo 7 es obviamente inferior al de los Ejemplos Comparativos 3 y 4. Esos resultados demuestran que el uso del filtro especialmente hecho de poliéter sulfona puede tener los efectos significativos de la invención.

25 Ejemplo de Ensayo 4

30 Se añadió 0,02 g de cloruro de benzalconio a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvió en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa (Ejemplo Comparativo 5).

35 Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 8).

Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadieron por separado ácido bórico y bórax. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se preparó una composición farmacéutica acuosa de la invención (Ejemplo 9).

Se añadieron polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 a 50 ml de agua purificada estéril y se disolvieron en la misma. A esta disolución se añadió 0,005 g de latanoprost. A continuación, se añadió individualmente la combinación de dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y fosfato de disodio dodecahidrato, o la combinación de ácido bórico y bórax, y se añadió además edetato de sodio. Después de que se confirmara que toda la disolución estaba transparente, se añadió agua purificada estéril hasta que el volumen total alcanzó 100 ml. La disolución así obtenida se transfirió a un cuentagotas equipado con filtro hecho de poliéter sulfona (Millipore Express (marca comercial registrada) hecho por "Millipore Corporation") y el cuentagotas se selló firmemente. Así, se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas de la invención (Ejemplos 10 y 11).

Se determinó el contenido de medicación en cada una de las composiciones farmacéuticas acuosas preparadas en el Ejemplo Comparativo y los Ejemplos anteriormente mencionados mediante HPLC. La determinación se llevó a cabo usando tres muestras: la primera gota la cual se dejó pasar a través del filtro y la gota (más adelante referida como "primera gota") después de que se preparara la composición farmacéutica acuosa y se rellenara en el envase, la gota posterior (más adelante referida como "segunda gota"), y una disolución introducida en el envase (más adelante referida como "disolución en envase"). Se evaluó la adsorción de latanoprost por el filtro comparando los resultados de la HPLC de la primera gota y la segunda gota con "disolución en envase". Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes		Ejemplo Comparativo 5	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Latanoprost		0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato		0,585	0,585	-	0,585	-
Fosfato de disodio dodecahidrato		1,2	1,2	-	1,2	-
Ácido bórico		-	-	1,2	-	1,2
Bórax		-	-	0,06	-	0,06
Cloruro de benzalconio		0,02	-	-	-	-
Polisorbato 80		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60		-	0,5	0,5	0,5	0,5
Edetato de disodio		-	-	-	0,005	0,005
pH de la composición		6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Índice de presión osmótica de la composición		aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1	aprox. 1
Material para filtro: poliéter sulfona						
Contenido de Latanoprost (porcentaje (%) basado en la concentración de la composición)	Disolución en envase	96,7%	99,4%	97,7%	97,1%	98,2%
	Primera gota (frente a disolución en envase)	47,4% (descenso del 50,9%)	93,0% (descenso del 6,4%)	86,8% (descenso del 11,1%)	81,0% (descenso del 16,5%)	81,5% (descenso del 17,0%)
	Segunda gota (frente a disolución en envase)	28,7% (descenso del 70,3%)	96,7% (descenso del 2,7%)	93,2% (descenso del 4,6%)	91,6% (descenso del 5,6%)	91,1% (descenso del 7,2%)

Cuando se comparan los Ejemplos 8 y 9 con el Ejemplo Comparativo 5, se encuentra que la adsorción de latanoprost por el filtro se puede reducir notablemente añadiendo el tensioactivo no iónico a la composición. El descenso del contenido de latanoprost es del 6,4 al 11,1% en la primera gota; y menos del 5% en la segunda gota, en los Ejemplos 8 y 9, que muestran que en cualquier caso el índice de descenso en el contenido de latanoprost es inferior al del Ejemplo Comparativo 5. Cuando los resultados del Ejemplo 8 se comparan con los del Ejemplo 9, virtualmente no hay diferencia en la adsorción de latanoprost al filtro. Se encuentra que se pueden obtener los efectos de la invención sin tener en cuenta las clases de agentes tampón.

Cuando se comparan los Ejemplos 10 y 11 con el Ejemplo Comparativo 5, se encuentra que la adsorción de latanoprost al filtro se puede reducir notablemente añadiendo los tensioactivos no iónicos a la composición. Bajo

ES 2 511 840 T3

dichas circunstancias, los efectos de la invención se pueden mantener aunque la composición comprenda además el estabilizador tal como edetato de sodio, el cual es aceptado como aditivo farmacéutico.

Ejemplos de Formulación

Los ejemplos de formulación además de los ejemplos anteriormente mencionados se muestran a continuación.

5

Ejemplo de Formulación 1	
Latanoprost	0,005 (% en p/v)
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,3 (% en p/v)
Fosfato de disodio dodecahidrato	0,6 (% en p/v)
Polisorbato 80	0,5 (% en p/v)
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60	0,5 (% en p/v)
Propilenglicol	1,4 (% en p/v)
Edetato de sodio	0,005 (% en p/v)

Ejemplo de Formulación 2	
Latanoprost	0,005 (% en p/v)
Ácido bórico	1,2 (% en p/v)
Bórax	0,06 (% en p/v)
Polisorbato 80	0,5 (% en p/v)
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60	0,5 (% en p/v)
Propilenglicol	0,5 (% en p/v)

El ejemplo de formulación 1 y el ejemplo de formulación 2 están cada uno disponible como la composición de gotas para los ojos por introducción en el envase equipado con filtro.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un envase con filtro, que comprende una composición farmacéutica acuosa que contiene latanoprost introducida en el mismo, en el que la composición comprende un tensioactivo no iónico y el filtro comprende al menos un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéter sulfona, poli(fluoruro de vinilideno), policarbonato y politetrafluoroetileno.
2. El envase de la reivindicación 1, en el que el material para el filtro es poliéter sulfona.
3. El envase de la reivindicación 1 ó 2, en el que el tensioactivo no iónico comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbato, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, estearato de polioxilo y polioxietileno polioxipropileno glicol.
- 10 4. El envase de la reivindicación 1 ó 2, en el que el tensioactivo no iónico comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, estearato de polioxilo (40), y polioxietileno (200) polioxipropileno glicol (70).
5. El envase de la reivindicación 1 ó 2, en el que el tensioactivo no iónico comprende polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60.

15