

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 581**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61L 2/20 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2005 PCT/JP2005/022618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2006 WO06062184**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005 E 05814731 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 1825855**

54 Título: **Producto que contiene prostaglandina con átomo de flúor en su molécula**

30 Prioridad:

09.12.2004 JP 2004356969

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2016

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:

**KADO, TAKEHIRO,;
OKAMOTO, TOMOYUKI,;
ASADA, HIROYUKI, y
KIMURA, AKIO,**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 588 581 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

Producto que contiene prostaglandina con átomo de flúor en su molécula

La presente invención se refiere a un producto que contiene prostaglandina que comprende un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula o una de sus sales almacenado en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización, caracterizado por que una disminución en el contenido del derivado de prostaglandina en el preparado líquido acuoso se inhibe al realizar el tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno, y a un método para producir el producto.

En general, como recipiente para el almacenamiento de un preparado líquido acuoso, se utiliza un recipiente de resina obtenido por moldeo de una resina sintética tal como polipropileno, un copolímero de propileno/etileno o polietileno. En la presente memoria, el preparado líquido acuoso tal como un colirio se administra directamente en el ojo, que es un órgano especialmente sensible en el cuerpo humano, por lo tanto, se exige estrictamente que deben mantenerse condiciones estériles hasta que se instile. En vista de esto, un recipiente para almacenar un colirio tiene que estar en condiciones estériles y debe someterse a un tratamiento de esterilización. Como métodos de esterilización de dicho recipiente, se conocen la esterilización con rayos gamma, esterilización con rayos de electrones, esterilización con gas de óxido de etileno, esterilización con solución de peróxido de hidrógeno, esterilización en autoclave y similares.

Por otra parte, la prostaglandina es una sustancia fisiológicamente activa, y se han estudiado y desarrollado un gran número de derivados de prostaglandina. Como prostaglandina útil para aplicaciones oftálmicas, un derivado de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina se describe en el documento JP-A-2-108, un derivado de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-prostaglandina F2 α se describe en el documento JP-T-3-501025, un derivado de 15-desoxi-15-monofluoro-prostaglandina F2 α se describe en el documento JP-A-10-251225, y un derivado de 15-desoxi-15,15-difluoro-prostaglandina F2 α se describe en el documento JP-A-11-71344. En cuanto a las estructuras de los derivados de prostaglandinas, los documentos JP-A-2-108 y JP-T-3-501025 están destinados a derivados de prostaglandina que no tienen ningún átomo de flúor en sus moléculas, y los documentos JP-A-10-251225 y JP-A-11-71344 están destinados a derivados de prostaglandina con uno o dos átomos de flúor en sus moléculas.

En cuanto a la estabilidad al almacenamiento de dicho derivado de prostaglandina, cuando el éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-prostaglandina F2 α (latanoprost), que es un derivado de prostaglandina que no tiene ningún átomo de flúor en su molécula, se almacena, por ejemplo, en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con rayos gamma o rayos de electrones, el contenido de latanoprost no disminuye con el tiempo. Sin embargo, un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula tiene una propiedad específica que cuando se almacena en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con rayos gamma o rayos de electrones, el contenido del mismo es susceptible de disminuir.

Por lo tanto, en el caso en que se almacena en un recipiente de resina un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula, es un objetivo importante encontrar un método de esterilización capaz de inhibir la disminución del contenido del derivado de prostaglandina en el preparado líquido acuoso.

Los presentes inventores hicieron estudios exhaustivos con el fin de conseguir el objetivo anterior, y como resultado, encontraron que cuando un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula se almacena en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con óxido de etileno, puede inhibirse de manera significativa una disminución en el contenido del derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula en el preparado líquido acuoso, y de este modo se ha conseguido la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) un producto que contiene prostaglandina que comprende un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula o una de sus sales almacenado en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización, caracterizado por que una disminución en el contenido del derivado de prostaglandina o una de sus sales en el preparado líquido acuoso se inhibe al realizar el tratamiento de esterilización del recipiente con gas de óxido de etileno, en donde el derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula es 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor prostaglandina F2 α o uno de sus ésteres alquílicos, y en donde un material del recipiente de resina es un copolímero de propileno/etileno.

(2) el producto que contiene prostaglandina según el apartado (1) anterior, en donde el preparado líquido acuoso es un colirio;

(3) un método para producir un producto que contiene prostaglandina que comprende un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula o una de sus sales almacenado en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización, caracterizado por llevar a cabo el tratamiento de esterilización del recipiente con gas de óxido de etileno para inhibir la disminución del contenido del derivado de prostaglandina o una de sus sales en el preparado líquido acuoso

en donde el derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula es 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor prostaglandina F2 α o uno de sus ésteres alquílicos, y en donde un material del recipiente de resina es un copolímero propileno/etileno; y

(4) el método según el apartado (9) anterior, en donde el preparado líquido acuoso es un colirio.

- 5 El derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula (en lo sucesivo, denominado el presente derivado de prostaglandina), que es un principio activo del producto que contiene prostaglandina según la presente invención, es 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina F2 α , uno de sus ésteres alquílicos y una de sus sales. Los ejemplos específicos del éster alquílico incluyen ésteres de alquilo inferior, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres de terc-butílicos, 10 ésteres pentílicos y ésteres hexílicos.

El recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno no está especialmente limitado con tal de que sea un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno.

- 15 La esterilización con gas de óxido de etileno no está especialmente limitada, siempre y cuando sea un método de realización de un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno, sin embargo, por ejemplo, se lleva a cabo por el siguiente procedimiento. La esterilización se lleva a cabo exponiendo un recipiente de resina a gas de óxido de etileno bajo condiciones predeterminadas de temperatura y humedad durante un tiempo suficiente para efectuar la esterilización, y a continuación, la aireación puede llevarse a cabo para eliminar el gas de óxido de etileno. La temperatura de esterilización se puede seleccionar apropiadamente según la característica del recipiente de resina, 20 sin embargo, está preferiblemente en el intervalo de 30 a 60°C. Además, la humedad relativa se encuentra en el intervalo de 20 a 90%, preferiblemente de 30 a 80%.

- El material del recipiente de resina es un copolímero de propileno/etileno. En la presente memoria, el copolímero de propileno/etileno no está especialmente limitado con tal de que sea un polímero de propileno que contiene un componente de etileno, sin embargo, preferiblemente es un polímero de propileno que contiene un componente de 25 etileno en una cantidad de 10% en moles o menos.

- En el producto que contiene prostaglandina de la presente invención, se prefiere que el presente derivado de prostaglandina exista en el recipiente en un estado disuelto en agua. La concentración del presente derivado de prostaglandina se puede seleccionar apropiadamente en vista de la aplicación del preparado líquido acuoso o similar. Por ejemplo, en el caso de un colirio, la concentración del derivado de prostaglandina presente en el colirio 30 está comprendida preferiblemente en el intervalo de 0,00005 a 0,05% (p/v), aunque se puede seleccionar apropiadamente según la enfermedad a tratar, síntomas o similares.

- El contenido del presente derivado de prostaglandina se refiere a la relación (%) de la concentración del presente derivado de prostaglandina existente en el preparado líquido acuoso después de un período predeterminado a la concentración original del presente derivado de prostaglandina existente en el preparado líquido acuoso cuando el 35 producto que contiene prostaglandinas se produce en todas las reivindicaciones y la memoria descriptiva. Por ejemplo, en el caso en que el derivado de prostaglandina presente se disuelve en agua, se refiere a la relación (%) de la concentración del presente derivado de prostaglandina existente en la solución acuosa después de un período predeterminado a la concentración del presente derivado de prostaglandina disuelto en agua.

- 40 Cuando el producto que contiene prostaglandina de la presente invención es un colirio, un tensioactivo, un antioxidante, un agente de tonicidad, un tampón, un conservante o similares puede añadirse a la misma según sea necesario. Los ejemplos de tensioactivos incluyen polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, estearato de polioxilo 40 y similares. Ejemplos del antioxidante incluyen el ácido etilendiaminotetraacético, una de sus sales, de dibutil-hidroxi-tolueno y similares. Ejemplos de agente de tonicidad incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, glicerina, propilenglicol y similares. Ejemplos de tampón incluyen ácido bórico, bórax, 45 ácido cítrico, fosfato ácido disódico, ácido ϵ -aminocaproico y similares. Ejemplos de conservante incluyen cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, ácido sórbico, sorbato de sodio, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de butilo y similares. Un método para la preparación del colirio que contiene el presente derivado de prostaglandina no requiere un método o procedimiento especial, y el colirio se puede preparar por un método ampliamente utilizado. El pH del colirio se ajusta preferiblemente entre 3 y 8, en especial 50 preferiblemente entre 4 y 7.

- Como se explicará detalladamente en el apartado de prueba de estabilidad al almacenamiento descrito más adelante, cuando el preparado líquido acuoso de la presente invención que contiene el presente derivado de prostaglandina se almacena en el recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con óxido de etileno, una disminución en el contenido del presente derivado de prostaglandina en el preparado líquido acuoso 55 puede ser inhibido de manera significativa en comparación con el caso en que se almacena en el recipiente de resina tratado por esterilización por rayos gamma o esterilización por rayos de electrones.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá detalladamente mediante la realización de una prueba de estabilidad en almacenamiento. Sin embargo, dichas descripciones se describen con el fin de comprender mejor la presente invención y no quiere decir que limiten el alcance de la presente invención.

1. Preparación de un colirio

1-1. Método para la preparación de colirio 1

5 Como un ejemplo típico del presente derivado de prostaglandina, se utilizó 0,0005% (p/v) de éster isopropílico de 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina F2 α (en adelante, denominado el presente compuesto). El presente compuesto se disolvió en agua purificada utilizando polisorbato 80 en 0,05% (p/v) como tensioactivo no iónico y, a continuación, se añadieron a la misma aditivos, que se utilizan normalmente en un colirio, tales como ácido etilendiaminotetraacético (c.s.), glicerina concentrada (c.s.) y cloruro de benzalconio (c.s.) y similares, con lo que se obtuvo el colirio 1 con una presión osmótica de aproximadamente 1 y un pH de aproximadamente 6.

10 1-2. Método para la preparación de colirio 2

Utilizando latanoprost, que es un derivado de prostaglandina que no tiene átomo de flúor en su molécula en lugar del presente compuesto, se obtuvo el colirio 2 por el mismo procedimiento que el del método de preparación para el colirio1 del punto 1-1.

2. Producción del recipiente de resina

15 Un recipiente de resina de 5 ml de colirio se obtuvo por moldeo por soplado de inyección de un copolímero aleatorio de etileno-propileno (que contiene un componente de etileno en una cantidad de 3%).

3. Método analítico

Ejemplo 1

20 El recipiente de resina obtenida en el apartado "2. Producción del recipiente de resina" se sometió a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno (esterilización con óxido de etileno a una concentración de 20% (v/v), a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 50% durante 3 horas) y, a continuación, en el recipiente, se cargó el colirio 1 obtenido en el apartado "1. Preparación de un colirio". El recipiente que contiene este colirio se almacenó a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75% durante 30 días. Se midió la concentración del presente compuesto en el recipiente por cromatografía líquida de alta resolución antes del inicio del almacenamiento

25 y después de un almacenamiento de 30 días. Se calculó el contenido del presente compuesto tomando la concentración del presente compuesto en el momento del inicio del almacenamiento como patrón (100%). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Por otra parte, cada valor en la Tabla 1 se expresa como un promedio de tres casos.

Ejemplo comparativo 1

30 Excepto que el tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno se cambió por un tratamiento de esterilización con rayos gamma (32 kGy), el contenido del presente compuesto se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 2

35 Excepto que el tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno se cambió por un tratamiento de esterilización con rayos de electrones (23 kGy), el contenido del presente compuesto se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 3

Excepto que se utilizó un recipiente sin tratamiento de esterilización como recipiente, el contenido del presente compuesto se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

40 Ejemplo comparativo 4

Excepto que el colirio 1 se cambió por el colirio 2, el contenido de latanoprost se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 5

45 Excepto que el colirio 1 se cambió por el colirio 2 y el tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno se cambió por un tratamiento de esterilización con rayos gamma (32 kGy), el contenido de latanoprost se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 6

50 Excepto que colirio 1 se cambió por el colirio 2 y el tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno se cambió por un tratamiento de esterilización con rayos de electrones (23 kGy), el contenido de latanoprost se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 7

Excepto que colirio 1 se cambió por el colirio 2 y se utilizó un recipiente sin tratamiento de esterilización como recipiente, el contenido de latanoprost se calculó de la misma manera que en el ejemplo 1.

Tabla 1

	Líquido cargado	Método de tratamiento de esterilización	Contenido (%) 30 días
Ejemplo 1	Colirio 1	Esterilización con gas de óxido de etileno	96,5
Ejemplo comparativo 1	Colirio 1	Esterilización con rayos Gamma	78,4
Ejemplo comparativo 2	Colirio 1	Esterilización con rayos de electrones	84,5
Ejemplo comparativo 3	Colirio 1	Sin tratamiento	96,6
Ejemplo comparativo 4	Colirio 2	Esterilización con gas de óxido de etileno	103,2
Ejemplo comparativo 5	Colirio 2	Esterilización con rayos Gamma	99,4
Ejemplo comparativo 6	Colirio 2	Esterilización con rayos de electrones	101,1
Ejemplo comparativo 7	Colirio 2	Sin tratamiento	103,2

4. Resultados de la prueba y exposición

- Como se deduce de la Tabla 1, cuando un colirio que contiene el presente compuesto se almacenaba en un recipiente hecho de un copolímero aleatorio de propileno/etileno sometido a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno, el contenido del presente compuesto en el colirio después de un período predeterminado era mayor en comparación con el caso en el que se almacenaba en un recipiente sometido a un tratamiento de esterilización con rayos gamma o rayos de electrones. Además, como se deduce del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 3, cuando un colirio que contiene el presente compuesto se almacenaba en un recipiente sometido a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno, el contenido del presente compuesto en el colirio después de un período predeterminado era comparable incluso si se comparaba con el caso sin tratamiento de esterilización. Por lo tanto, se confirmó que cuando el presente compuesto se almacena en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización con gas de óxido de etileno, puede inhibirse una disminución en el presente compuesto en un preparado líquido acuoso.
- Además, como se desprende de los ejemplos comparativos 4 a 7, incluso si un colirio que contiene latanoprost, que es un derivado de prostaglandina que no tiene átomo de flúor en su molécula se almacenaba en un recipiente sometido a un tratamiento de esterilización con rayos gamma, rayos de electrones o gas de óxido de etileno, el contenido de latanoprost en el colirio no disminuía en ninguno de los casos, y por otra parte, incluso si se comparaba con el caso en que se almacenaba en un recipiente sin tratamiento de esterilización, el contenido de latanoprost en el colirio era comparable. Por lo tanto, se confirmó que, incluso si un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que no tiene ningún átomo de flúor en su molécula, tal como latanoprost, está almacenado en un recipiente sometido a cualquier tratamiento de esterilización, es estable.

REIVINDICACIONES

1. Un producto que contiene prostaglandina que comprende un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula o una de sus sales almacenado en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización, caracterizado por que una disminución en el contenido del derivado de prostaglandina o una de sus sales en el preparado líquido acuoso se inhibe al realizar el tratamiento de esterilización del recipiente con gas de óxido de etileno, en donde el derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula es 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina F2 α o uno de sus ésteres alquílicos, y en donde un material del recipiente de resina es un copolímero de propileno/etileno.
- 5 2. El producto que contiene prostaglandina según la reivindicación 1, en donde el preparado líquido acuoso es un colirio;
3. Un método para producir un producto que contiene prostaglandina que comprende un preparado líquido acuoso que contiene un derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula o una de sus sales almacenado en un recipiente de resina sometido a un tratamiento de esterilización, caracterizado por llevar a cabo el tratamiento de esterilización del recipiente con gas de óxido de etileno para inhibir la disminución del contenido del derivado de prostaglandina o una de sus sales en el preparado líquido acuoso, en donde el derivado de prostaglandina que tiene al menos un átomo de flúor en su molécula es 16-fenoxi-15-desoxi-15,15-difluoro-17,18,19,20-tetranor prostaglandina F2 α o uno de sus ésteres alquílicos, y en donde un material del recipiente de resina es un copolímero propileno/etileno.
- 15 4. El método según la reivindicación 3, en donde el preparado líquido acuoso es un colirio.
- 20