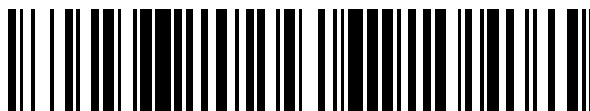


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 748**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2014** **PCT/JP2014/052040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014** **WO14119642**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2014** **E 14745605 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2952190**

54 Título: **Solución acuosa estable**

30 Prioridad:

31.01.2013 JP 2013017877
21.08.2013 JP 2013171433

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2018

73 Titular/es:

SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD (100.0%)
5-8, Hiranomachi 2-chome Chuo-Ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es:

SHIKAMURA, YUKO y
HIGASHIMURA, YUKA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 650 748 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

Solución acuosa estable

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para estabilizar ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una preparación líquida acuosa estabilizada que contiene el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético.

Antecedentes de la invención

10 Se ha informado que el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético es un fármaco que tiene una acción agonista sobre el Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisoma (en lo sucesivo denominado PPAR, por sus siglas en inglés) δ (véase el documento de patente 1). Además, se ha informado que el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en lo sucesivo denominado a veces compuesto A) es un agonista de PPAR δ y es útil como promotor de la proliferación de células epiteliales de las glándulas de Meibomio o de células epiteliales corneales (véase el documento de patente 2).

15 Los autores de la presente invención han confirmado en un proceso de desarrollo de una preparación líquida acuosa que contiene compuesto A que el compuesto A es prácticamente insoluble en agua, extremadamente inestable a la luz en solución acuosa y se vuelve inestable al calor dependiendo de la combinación con aditivos. Esto ya se ha demostrado por el hecho de que la estabilidad térmica del compuesto A en solución acuosa disminuye extremadamente cuando se agrega polisorbato 80 ampliamente utilizado de forma convencional como solubilizante de fármacos poco solubles (véase el ejemplo 2 experimental mencionado anteriormente, ejemplo 1 comparativo).

20 Para utilizar suficientemente un efecto farmacológico superior de una preparación líquida acuosa que contiene compuesto A, es muy importante asegurar su solubilidad en agua y su estabilidad a la luz y al calor durante las etapas de producción y los procesos de distribución, durante el uso y durante un largo período después de la apertura. Sin embargo, no hay informes sobre la estabilidad y la estabilización del compuesto A frente a la luz y al calor.

25 En general, dado que la estabilización de un fármaco está influenciada no solo por las propiedades físicas y propiedades químicas intrínsecas al fármaco, sino también por las propiedades del fármaco, las propiedades físicas y las propiedades químicas de los aditivos que se utilizarán, un método de combinación de los mismos y similares, no es fácil generalizar el método de preparación del mismo.

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

Documento de patente 1: WO 03/033493

Documento de patente 2: WO 2008/143254

Breve descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

La presente invención tiene como objeto proporcionar una preparación líquida acuosa que contiene ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético y que tiene una alta estabilidad a la luz y al calor.

Medios de resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y han encontrado que la estabilidad a la luz y al calor del compuesto A en una composición que contiene el compuesto A como ingrediente activo se mejora notablemente añadiendo tiloxapol u octoxinol a la composición. También han encontrado que la estabilidad del compuesto A al calor se mejora adicionalmente añadiendo alcohol (por ejemplo, glicerina, alcohol de azúcar, glicol, etanol, etc.) además de tiloxapol u octoxinol, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] una preparación líquida acuosa que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tiloxapol u octoxinol,

50 [2] una preparación líquida acuosa que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-

metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tiloxapol,

[3] una preparación líquida acuosa que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y octoxinol,

5 [4] la preparación líquida acuosa de cualquiera de los anteriores puntos [1]-[3], en la que el ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una concentración seleccionada del intervalo desde la concentración límite inferior de 0,0002 % p/v hasta la concentración límite superior de 0,05 % p/v con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa,

10 [5] la preparación líquida acuosa de los puntos [1], [2] o [4] anteriormente mencionados, en la que el tiloxapol tiene una concentración seleccionada del intervalo desde la concentración límite inferior de 0,01% p/v hasta la concentración límite superior de 0,5 % p/v con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa,

[6] la preparación líquida acuosa de los puntos [1], [3] o [4] anteriormente mencionados, en la que el octoxinol tiene una concentración seleccionada del intervalo desde la concentración límite inferior de 0,01% p/v hasta la concentración límite superior de 0,5 % p/v con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa,

15 [7] la preparación líquida acuosa de cualquiera de los puntos [1] -[6] anteriormente mencionados, que comprende además alcohol,

[8] la preparación líquida acuosa del punto [7] anteriormente mencionado, en el que el alcohol tiene una concentración seleccionada del intervalo desde la concentración límite inferior de 0,1% p/v hasta la concentración límite superior de 5% p/v con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa,

20 [9] la preparación líquida acuosa de los puntos [7] u [8] anteriormente mencionados, en la que el alcohol comprende al menos cualquiera seleccionado de glicerina, alcohol de azúcar, glicol y etanol,

[10] la preparación líquida acuosa de los puntos [7] u [8] anteriormente mencionados, en la que el alcohol comprende al menos cualquiera seleccionado de glicerina, manitol, propilenglicol y etanol,

25 [11] la preparación líquida acuosa de los puntos [7] u [8] anteriormente mencionados, en la que el alcohol comprende propilenglicol,

[12] la preparación líquida acuosa de cualquiera de los puntos [1]-[11] anteriormente mencionados, que tiene una transmitancia a una longitud de onda de 600 nm de no menos del 98%,

[13] la preparación líquida acuosa de cualquiera de los puntos [1]-[12] anteriormente mencionados, que es para oftalmología,

30 [14] la preparación líquida acuosa del punto [13] anteriormente mencionado, que es una solución oftálmica,

[15] uso de tiloxapol u octoxinol en una preparación líquida acuosa de cualquiera de los anteriores [1] a [12] que comprende ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para estabilizar el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación líquida acuosa frente a la luz y el calor,

35 [16] un método para estabilizar el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo frente a la luz y al calor en una preparación líquida acuosa, que comprende la adición de tiloxapol u octoxinol a una preparación líquida acuosa que comprende el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir de este modo una preparación líquida acuosa de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [12] anteriormente mencionados.

Efecto de la invención

45 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación líquida acuosa que contiene el compuesto A útil como agente terapéutico para enfermedades oculares tales como disfunción de la glándula de Meibomio, trastorno epitelial corneal, ojo seco y similares, y que tiene una alta estabilidad a la luz y al calor. Además, la adición de tiloxapol, octoxinol tiene un efecto de mejora de la estabilidad de una solución acuosa que contiene el compuesto A a la luz y el calor, y también mejora la solubilidad del compuesto A.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica con más detalle en lo que sigue.

50 En la presente memoria, a menos que esté particularmente indicado, % p/v significa porcentaje en peso sobre

volumen en Japanese Pharmacopoeia, 16ª Edición. A menos que esté particularmente indicado, la lente de contacto abarca cualquier tipo de lente de contacto, tal como una lente de contacto dura, dura y permeable al oxígeno, blanda y similares.

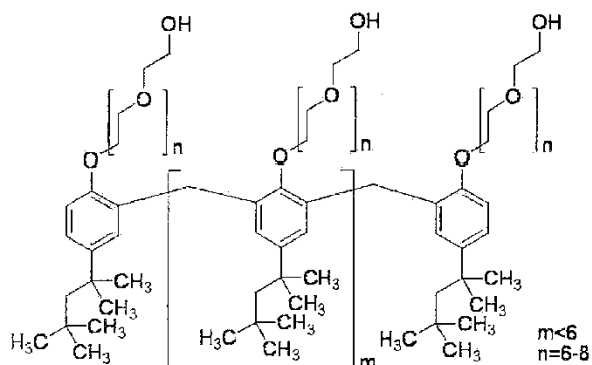
- 5 Dado que la preparación líquida acuosa de la presente invención es útil como promotor de proliferación de células epiteliales de glándulas de Meibomio o células epiteliales corneales debido a la acción agonista de PPAR δ del compuesto A, puede usarse para el tratamiento de enfermedades oculares tales como la disfunción de la glándula de Meibomio, trastorno epitelial corneal, ojo seco y similares.

- 10 El compuesto A usado en la presente invención incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, sales con una base inorgánica tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, sal de amonio, sales con base orgánica tal como metilamina, trietilamina, dietilamina, morfina, piperazina, pirrolidina, picolina, etanolamina, lisina, arginina y similares. El compuesto A puede producirse de acuerdo con el método descrito en WO 03/033493.

- 15 En la preparación líquida acuosa de la presente invención, la razón de compuesto A a ser añadida no está particularmente limitada siempre que se pueda proporcionar el efecto de la presente invención. Por ejemplo, el límite inferior generalmente es aproximadamente 0,00001 % p/v, preferiblemente aproximadamente 0,0001 % p/v, más preferiblemente aproximadamente 0,0002 % p/v, particularmente preferiblemente aproximadamente 0,001 % p/v, lo más preferiblemente aproximadamente 0,005 % p/v, y el límite superior generalmente es aproximadamente 1 % p/v, preferiblemente aproximadamente 0,1 % p/v, más preferiblemente aproximadamente 0,05 % p/v, particularmente preferiblemente aproximadamente 0,01 % p/v, con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.

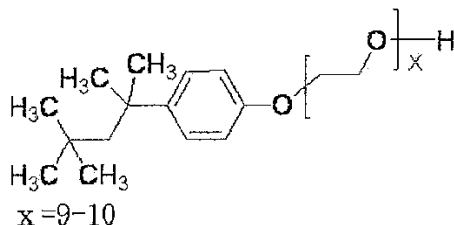
- 20 La preparación líquida acuosa de la presente invención se puede preparar añadiendo tiloxapol u octoxinol al compuesto A. Además, se puede proporcionar una preparación líquida acuosa que contiene compuesto A estable a la luz y al calor añadiendo alcohol según sea necesario.

Tiloxapol es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 25 A veces se lo denomina Formaldehído, polímero con oxirano y 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol, Superinona. Por ejemplo, está disponible como Tiloxapol USP de Ruger Chemical Co., Inc.

Octoxinol es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 30 A veces se denomina α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiil), polietilenglicol p-isotilfenil éter, Triton X 100. Por ejemplo, está disponible como Triton (R) X-100, de Nacalai Tesque.

De estos, desde el aspecto de uso para la aplicación como una solución oftálmica, el tiloxapol es particularmente preferible.

- 35 La proporción de tiloxapol a usar para la preparación líquida acuosa de la presente invención se puede determinar apropiadamente de acuerdo a la cantidad de compuesto A que se va a añadir. El límite inferior de tiloxapol generalmente es aproximadamente 0,001 % p/v, preferiblemente aproximadamente 0,01 % p/v, más preferiblemente aproximadamente 0,05 % p/v, y el límite superior es generalmente aproximadamente 1,0 % p/v, preferiblemente aproximadamente 0,5 % p/v más preferiblemente aproximadamente 0,2% p/v, particularmente preferiblemente

aproximadamente 0,1% p/v, con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.

La preparación líquida acuosa de la presente invención puede usar, además de tiloxapol, otros tensioactivos convencionales utilizables para aplicación oftálmica en una combinación apropiada, siempre que la estabilidad del compuesto A no se vea afectada.

- 5 La proporción de octoxinol a usar para la preparación líquida acuosa de la presente invención se puede determinar apropiadamente con acuerdo a la cantidad de compuesto A a usar. El límite inferior de octoxinol es generalmente de aproximadamente 0,001 % p/v, preferiblemente de aproximadamente 0,01 % p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 % p/v, y el límite superior es generalmente de aproximadamente 1,0 % p/v, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % p/v más preferiblemente aproximadamente 0,2% p/v, particularmente preferiblemente aproximadamente 0,1% p/v, con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.

La preparación líquida acuosa de la presente invención puede usar, además de octoxinol, otros tensioactivos convencionales utilizables para aplicación oftálmica en una combinación apropiada, siempre que la estabilidad del compuesto A no se vea afectada.

- 15 Los ejemplos de alcohol a usar para la preparación líquida acuosa de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxílicos tales como glicerina y similares; alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol y similares; glicoles (alcohol dihidroxílico) como etilenglicol, propilenglicol, trimetilenglicol, 1,2-butilenglicol, 1,3-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, isoprenoglicol, 1,2-pentilenglicol, 1,2-hexilenglicol, octilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y similares; alcoholes monohidroxílicos tales como etanol y similares, y similares. Se prefiere glicerina, manitol o propilenglicol, se prefiere particularmente propilenglicol. Se puede usar en solitario un tipo de estos alcoholes, o se pueden usar dos o más tipos del mismo en una combinación apropiada. La cantidad de alcohol que se va a agregar puede determinarse de acuerdo con el tipo de alcohol, la cantidad de compuesto A, tiloxapol y octoxinol que se agregarán y similares. El límite inferior generalmente es aproximadamente 0,01% p/v, preferiblemente aproximadamente 0,1% p/v, más preferiblemente aproximadamente 0,5% p/v, y el límite superior es generalmente aproximadamente 10 % p/v, preferiblemente aproximadamente 5 % p/v, con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.

Una realización preferible de la preparación líquida acuosa de la presente invención es una preparación líquida acuosa que contiene el compuesto A, tiloxapol y propilenglicol.

Otra realización preferible de la preparación líquida acuosa de la presente invención es una preparación líquida acuosa que contiene el compuesto A, octoxinol y propilenglicol.

- 30 Un pH apropiado de la preparación líquida acuosa de la presente invención varía dependiendo del sitio de aplicación, la forma de dosificación y similares. Para usar como una solución oftálmica, generalmente es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,6.

- 35 El pH se puede ajustar usando el agente tampón, el ajustador de pH y similares mencionados a continuación y con acuerdo a un método conocido en el campo técnico pertinente. Además, los tipos de agente tamponante, ajustador del pH y similares a usar no influyen en la estabilidad del compuesto A en la preparación líquida acuosa.

- 40 En la presente memoria, ser estable a la luz y al calor significa que la degradación del compuesto A por la luz y el calor se suprime en una solución acuosa que contiene el compuesto A. Para ser específico, cuando se llena una ampolla de vidrio incoloro con una solución acuosa que contiene compuesto A y se almacena, ser estable a la luz significa que se suprime el nivel de productos de degradación después de la irradiación de la luz a 12000 lux·h o 24000 lux·h en comparación con ejemplos de referencia libres de tiloxapol u octoxinol, es decir, la razón residual del compuesto A es mayor. Además, al ser estable al calor significa que la razón residual del compuesto A después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana no es inferior al 70%, la razón residual del compuesto A es preferiblemente no inferior al 80%, más preferiblemente no inferior a 90 % Una realización particularmente preferible estable al calor es cuando la razón residual del compuesto A después del almacenamiento a 80°C durante 1 semana es mayor que los ejemplos de referencia libres de tiloxapol u octoxinol.

Se pueden añadir diversos aditivos tales como agente tamponante, agente de isotonicidad, conservante, agente solubilizante, estabilizante, agente quelante, agente de enfriamiento, espesante, ajustador de pH y similares según sea necesario para la preparación líquida acuosa de la presente invención.

- 50 Los ejemplos del agente tamponador incluyen tampones de ácido bórico conocidos (bórax, etc.), tampón citrato (citrato sódico, etc.), tampón carbonato (hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, etc.), tampón tartrato (tartrato sódico, etc.), tampón gluconato (gluconato sódico, etc.), tampón acetato (acetato sódico, etc.), tampón fosfato (monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, etc.), diversos aminoácidos tales como ácido glutámico, ácido épsilon aminocaproico y similares, tampón Tris, tampón bueno (MES, MOPS, PIPES, HEPES, BES, TES, etc.) y similares, o una combinación del mismo.

- 55 Los ejemplos del agente de isotonicidad incluyen alcoholes polihidroxílicos tales como sorbitol, glucosa, manitol, glicerina, propilenglicol y similares, sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares, ácido bórico y

similares.

Los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoatos, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, ácido sórbico o una sal del mismo, gluconato de clorhexidina, deshidroacetato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, hidrocloreto de alquildiaminoetilglicina, clorobutanol, timerosal y similares.

- 5 Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polivinilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, glicerina y similares.

Los ejemplos del estabilizador incluyen edetato de sodio, tiosulfato de sodio, ácido tioglicólico, tioglicolato de sodio, hidrocloreto de cisteína, ácido ascórbico, ciclodextrina, ácido fosfórico condensado o una sal del mismo, sulfito, ácido cítrico o una sal del mismo, dibutilhidroxitolueno y similares.

- 10 Los ejemplos del agente quelante incluyen edetato de sodio, citrato de sodio, ácido tioglicólico, tioglicolato de sodio, ácido tioláctico, tioglicerina, ácido fosfórico condensado o una sal del mismo (fosfato de sodio condensado, etc.) y similares.

Los ejemplos del espesante incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sulfato de condroitina sódica, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, poli (alcohol vinílico), polietilenglicol y similares.

- 15

Los ejemplos del ajustador de pH incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, ácido bórico o una sal del mismo (bórax), ácido clorhídrico, ácido cítrico o una sal del mismo (citrato de sodio, dihidrógeno citrato de sodio, etc.), fosfórico ácido o una sal del mismo (hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato potásico, etc.), ácido acético o una sal del mismo (acetato de sodio, acetato de amonio, etc.), ácido tartárico o una sal del mismo (tartrato de sodio, etc.), aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina y similares, y similares.

- 20

Los ejemplos del agente de enfriamiento incluyen mentol, borneol, alcanfor, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de menta piperina y similares. Estos pueden ser cualquiera de las formas d, l y dl.

- 25 Cuando se prepara una suspensión, se puede utilizar como agente de suspensión metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polímero de carboxivinilo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poli (alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polisorbato 80, monoestearato de aluminio y similares.

Cuando se prepara una emulsión, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de camelia, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y similares, aceites animales como escualano y similares, así como parafina líquida y similares se pueden usar como un aceite. Como emulsionante, tensioactivos tales como monolaurato de sorbitán polioxietileno, éster de sorbitán de ácido graso, cera de abejas de polioxietileno sorbitol, monoestearato de polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, polisorbato 80 y similares, polivinilpirrolidona, lecitina de yema de huevo purificada, lecitina de soja y similares pueden ser usado.

- 30

La preparación líquida acuosa a usar en la presente invención se puede usar, por ejemplo, como solución oftálmica, lavado ocular, agentes para lentes de contacto, inyección y similares, y es particularmente preferible una solución oftálmica para ser instilada tópicamente en el ojo. Los ejemplos preferibles del método de administración incluyen, pero no se limitan particularmente a, administración gota a gota tal como instilación y similares, lavado de ojos usando un recipiente para lavado de ojos y similares.

- 35

Los agentes para lentes de contacto anteriormente mencionados se pueden aplicar a cualquier lente de contacto que incluya lentes de contacto duras y lentes de contacto blandas.

- 40

Los ejemplos de la forma de la solución oftálmica de la presente invención incluyen solución acuosa, suspensión, emulsión y similares, dando preferencia a una solución acuosa.

La preparación líquida acuosa de la presente invención es preferiblemente una preparación líquida acuosa clara. Aquí, que una preparación líquida acuosa sea clara, a menos que esté particularmente indicado, significa un estado en el que la transmitancia de la luz a una longitud de onda de 600 nm no sea inferior al 98,0%, que no se limita a transparente incoloro sino que también incluye un color claro debido a otros componentes contenidos en ella. Un estado de transmitancia que es menor que 98,0% se toma como un estado nublado.

- 45

La solución oftálmica de la presente invención se produce según un método de preparación conocido per se (p. ej., El método descrito en la Farmacopea Japonesa, 16ª Edición, Reglas generales de preparación, sección de líquidos y soluciones oftálmicas, y similares). Por ejemplo, la solución oftálmica de la presente invención puede producirse disolviendo otros aditivos tales como solubilizante, agente tamponante, agente de isotonicidad, conservante y similares en agua destilada o agua purificada, disolviendo luego el compuesto A, añadiendo alcohol, ajustando la presión osmótica y el pH a niveles predeterminados, y esterilizando la mezcla por filtración y llenado aséptico de un recipiente lavado y esterilizado con la misma en un entorno aséptico.

- 50

Cuando se formula como una solución oftálmica, la preparación líquida acuosa está preferiblemente contenida en un recipiente de instilación provisto de un poro de inyección líquido que tiene un diámetro pequeño que puede controlar la cantidad de gotita para facilitar la caída a los ojos. Aunque el material del recipiente no está particularmente limitado, son preferibles un recipiente que tiene baja permeabilidad a la humedad, un recipiente al que los componentes respectivos no se adsorben fácilmente, un recipiente que tenga una transparencia elevada, y similares. Específicamente, por ejemplo, como material del recipiente, se usan resina sintética, vidrio, celulosa, pulpa y similares. Desde los aspectos de capacidad de compresión y durabilidad, el recipiente está hecho preferiblemente de una resina sintética. Los ejemplos específicos de la resina sintética incluyen resina de polietileno (por ejemplo, polietileno de baja densidad o polietileno de alta densidad), resina de polipropileno, resina de copolímero de etileno-propileno, resina de poli (tereftalato de etileno), resina de policarbonato y similares.

Los ejemplos del recipiente de instilación incluyen un recipiente en el que un miembro de espita y un cuerpo de recipiente, que están moldeados independientemente, se ajustan en un recipiente moldeado integralmente en el que se sella herméticamente un líquido simultáneamente con el moldeado del recipiente (p. WO 2004/006826) y similares. Cuando se emplea un recipiente moldeado integralmente, el recipiente es superior en cuanto a costo o higiene, ya que el recipiente y la preparación líquida acuosa se producen continuamente. El contenedor de instilación puede ser un contenedor del tipo de dosis unitaria que se va a disponer después de cada uso (p. Ej. JP-A-9-207959) Cuando se utiliza este recipiente, se puede formular una preparación libre de conservante, que es altamente seguro para la córnea. Además, estos recipientes pueden estar envueltos con una película de bloqueo UV. Además, los contenedores pueden ser coloreados para mejorar el rendimiento de bloqueo de UV. La solución oftálmica de la presente invención tiene estabilidad mejorada a la luz, y por lo tanto, preferiblemente se puede usar uno cualquiera de un contenedor transparente claro y un contenedor semi transparente.

Cuando la preparación líquida acuosa de la presente invención se usa como una solución oftálmica, generalmente se administra añadiendo gota a gota, pulverizando o aplicando 1 -2 gotas, es decir, aproximadamente 50-200 μ l por instilación, a un ojo 1-8 veces por día, aunque sujeto a variación dependiendo de la edad, peso corporal y condiciones del sujeto de administración, objeto de tratamiento, forma de administración y similares. Cuando se usa como lavajos, se usan varios ml del mismo para lavarlo una vez, y el lavado se realiza una o varias veces al día.

Ejemplos

Si bien la presente invención se explica en detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, éstos no limitan la presente invención. En los siguientes ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, se usó ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-ilo)oxiacético como compuesto A. Todas las preparaciones de los siguientes ejemplos y ejemplos de formulación son preparaciones líquidas acuosas transparentes que tienen una transmitancia de luz a una longitud de onda de 600 nm de no menos de 98,0%.

En los siguientes ejemplos experimentales, HCO-60 es aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 y MYS-40 es estearato de polioxilo 40.

[Ejemplo experimental 1]

Estabilidad a la luz del compuesto A en solución acuosa (la adición de polisorbato 80, HCO-60 o MYS-40 no está de acuerdo con la invención)

Método de prueba

Se preparó una solución acuosa de compuesto A de acuerdo con la siguiente formulación. En tampón fosfato al 0,1% se añadió una cantidad predeterminada de tiloxapol, octoxinol, polisorbato 80, HCO-60 o MYS-40, y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con hidróxido sódico. El compuesto A en la cantidad predeterminada en la siguiente formulación se disolvió en dicha solución, y la mezcla se esterilizó por filtración con un filtro de membrana de 0,22 μ m, y se cargó en una ampolla de vidrio incoloro de 5 ml. Usando un dispositivo de prueba de fotoestabilidad (modelo: LT-120A-WCD, fabricado por Nagano Science Co., Ltd.), la ampolla fue expuesta a luz blanca (iluminación total 12000 lux·h y 24000 lux·h), y se midió el contenido del compuesto A en la ampolla de vidrio.

El Compuesto A después del almacenamiento se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución usando el método de la curva de calibración absoluta (la Farmacopea Japonesa).

Condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento

detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de medición: 313 nm)

columna: tubo inoxidable (diámetro interno 4,6 mm, longitud 25 cm) empaquetado con gel de sílice fenilada de 5 μ m para cromatografía líquida de alta resolución (columna compactada COSMOSIL 5PE-MS, Nacalai Tesque).

temperatura de la columna: temperatura constante cerca de 30 °C

fase móvil A: solución mixta de tampón fosfato 5 mM (pH 6,0)/acetonitrilo (60:40)

ES 2 650 748 T3

fase móvil B: solución mixta de tampón fosfato 5 mM (pH 6,0)/acetonitrilo/metanol (20:40:40)

caudal: aproximadamente 1,4 ml/min

condiciones de gradiente de elución:

Tabla 1

tiempo (min)	fase móvil A (%)	fase móvil B (%)
0-13	100	0
13-16	100→0	0→100
16-26	0	100
26-27	0→100	100→0
27-40	100	0

5

[Tabla 2-1]

componente*	contenido (%p/v)					
	Ej. Ref	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 1 Comp.	Ej. 2 Comp.	Ej. 3 Comp.
Compuesto A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
tiloxapol	-	0,10	-	-	-	-
octoxinol	-	-	0,10	-	-	-
polisorbato 80	-	-	-	0,10	-	-
HCO-60	-	-	-	-	0,10	-
MYS-40	-	-	-	-	-	0,10
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (12000 lux·h)	70,3	94,2	92,6	89,5	79,1	81,2
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (24000 lux·h)	46,0	89,2	86,9	80,6	67,1	66,8
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes						

[Tabla 2-2]

componente*	contenido (%p/v)						
	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Compuesto A	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
tiloxapol	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (12000 lux·h)	91,2	95,1	97,0	99,2	86,2	92,5	94,1
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (24000 lux·h)	84,5	90,3	94,8	98,9	76,2	84,1	88,6
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes							

(Resultados de la prueba)

- 5 En el Ejemplo de Referencia, el compuesto A en la preparación era notablemente inestable a la luz. En contraste, el compuesto A en la preparación se pudo estabilizar a la luz (Ejemplos 1 y 2 de la Tabla 2-1 y Ejemplos 3-9 de la Tabla 2-2), en comparación con otras preparaciones (Ejemplo 1 Comparativo, Ejemplo 2 Comparativo o Ejemplo 3 Comparativo de la Tabla 2-1), agregando tiloxapol u octoxinol.

[Ejemplo experimental 2]

- 10 Estabilidad térmica del compuesto A en solución acuosa (la adición de polisorbato 80, HCO-60 o MYS-40 no está de acuerdo con la invención)

(Método de prueba)

- 15 Se preparó una solución acuosa de compuesto A de acuerdo con la siguiente formulación. En tampón fosfato al 0,1% se añadió una cantidad predeterminada de tiloxapol, octoxinol, polisorbato 80, HCO-60 o MYS-40, y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con hidróxido sódico. El compuesto A en la cantidad predeterminada en la siguiente formulación se disolvió en dicha solución, y la mezcla se esterilizó por filtración con un filtro de membrana de 0,22 µm, y se cargó en una ampolla de vidrio incoloro de 5 ml. La ampolla de vidrio se almacenó a 80 °C durante 1 semana, y se midió el contenido del compuesto A después del almacenamiento.

El Compuesto A después del almacenamiento se cuantificó mediante cromatografía líquida de alta resolución usando el método de la curva de calibración absoluta (la Farmacopea Japonesa).

- 20 Condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento

detector: espectrofotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de medición: 313 nm)

columna: tubo inoxidable (diámetro interno 4,6 mm, longitud 25 cm) empaquetado con gel de sílice octadecilsililada de 5 µm para cromatografía líquida de alta resolución (L-column ODS, Chemicals Evaluation and Research Organization).

- 25 temperatura de la columna: temperatura constante cerca de 25 °C

fase móvil: solución mixta de acetonitrilo/ácido fosfórico al 0,1% (4:1)

caudal: aproximadamente 1 ml/min

[Tabla 3-1]

componente*	contenido (%p/v)					
	Ej. Ref.	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 1 Comp.	Ej. 2 Comp.	Ej. 3 Comp.
Compuesto A	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
tiloxapol	-	0,10	-	-	-	-
octoxinol	-	-	0,10	-	-	-
polisorbato 80	-	-	-	0,10	-	-
HCO-60	-	-	-	-	0,10	-
MYS-40	-	-	-	-	-	0,10
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) del compuesto A después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana	98,5	90,3	95,2	21,2	30,6	28,2
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes						

[Tabla 3-2]

componente*	contenido (%p/v)						
	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Compuesto A	0,0002	0,0010	0,005	0,05	0,0005	0,0005	0,0005
tiloxapol	0,10	0,10	0,10	0,50	0,01	0,05	0,50
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) del compuesto A después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana	79,0	80,6	84,2	93,0	73,7	76,5	98,0
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes							

5 (Resultados de la prueba)

Cuando se añadió tiloxapol u octoxinol, la estabilidad del compuesto A en la solución acuosa después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana pudo mantenerse notablemente alta (Tabla 3-1, Tabla 3-2) en comparación con otras preparaciones (preparaciones del Ejemplo 1 Comparativo, Ejemplo 2 Comparativo y Ejemplo 3 Comparativo de la Tabla 3-1).

- 10 A partir de los resultados del Ejemplo Experimental 1 y del Ejemplo Experimental 2, se encontró que la adición de tiloxapol u octoxinol es preferible para asegurar la estabilidad del compuesto A a la luz y al calor en una solución acuosa.

[Ejemplo experimental 3]

Estabilidad a la luz y estabilidad térmica del compuesto A en solución acuosa mediante la adición de alcohol

(Método de prueba)

- 5 Se preparó una solución acuosa de compuesto A de acuerdo con la siguiente formulación. A tampón fosfato al 0,1% se añadió tiloxapol (0,1% p/v) y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con hidróxido sódico. Se añadió una cantidad predeterminada de alcohol y se disolvió en el mismo. El compuesto A en la cantidad predeterminada en la siguiente formulación se disolvió en dicha solución, y la mezcla se esterilizó por filtración con un filtro de membrana de 0,22 µm, y se cargó en una ampolla de vidrio incoloro de 5 ml. La ampolla de vidrio se colocó en condiciones de irradiación ligera y condiciones de almacenamiento a 80 °C durante 1 semana, y se midió el contenido de cada compuesto A. El Compuesto A se cuantificó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1 y el Ejemplo Experimental 2.

[Tabla 4-1]

componente*	contenido (%p/v)									
	Ej. exp.	Ej, 1	Ej, 10	Ej, 11	Ej, 12	Ej, 13	Ej, 4 Comp,	Ej, 5 Comp,	Ej, 6 Comp,	Ej, 7 Comp,
Compuesto A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
glicerina concentrada	-	-	2,40	-	-	-	2,40	-	-	-
D-manitol	-	-	-	4,60	-	-	-	4,60	4,60 -	-
propilenglicol	-	-	-	-	1,00	-	-	-	1,00	-
etanol	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
tiloxapol	-	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	-	-
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (12000 lux·h)	70,3	92,6	92,5	92,0	93,1	92,9	67,3	67,0	67,5	68,2
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (24000 lux·h)	46,0	86,9	86,9	87,4	85,9	87,4	46,5	46,9	44,4	48,4
razón residual (%) del compuesto A después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana	98,5	90,3	100,4	101,2	101, 2	96,6	100,6	101,8	102,1	102,8
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes										

[Tabla 4-2]

componente*	contenido (%p/v)		
	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Compuesto A	0,0002	0,005	0,05
propilenglicol	1,00	1,00	1,00
tiloxapol	0,10	0,10	0,50
pH	7,5	7,5	7,5
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (12000 lux·h)	92,5	97,2	99,2
razón residual (%) después de la irradiación de la luz (24000 lux·h)	84,3	94,7	98,9
razón residual (%) del compuesto A después del almacenamiento a 80 °C durante 1 semana	96,5	97,0	97,8
*: el dihidrogenofosfato de sodio (0,1% p/v), el hidróxido de sodio/ácido clorhídrico (q.s.) y el agua purificada (q.s.) se incluyeron como otros componentes			

(Resultados de la prueba)

- 5 Independientemente del tipo de alcohol, las preparaciones con tiloxapol y alcohol simultáneamente añadidos podrían mejorar aún más el efecto estabilizador del calor sin impedir el efecto estabilizador de la luz del compuesto A (Ejemplos 1 y 10 -13 de la Tabla 4-1 y Ejemplos 14 -16 de la Tabla 4-2). Por otra parte, las preparaciones libres de tiloxapol mostraron una estabilidad a la luz notablemente disminuida del compuesto A en la solución acuosa, incluso aunque se añadiera alcohol (Ejemplos 4-7 Comparativos y Ejemplo de Referencia de la Tabla 4-1).
- 10 Independientemente del contenido de compuesto A, además, se pudo confirmar un efecto de mejora de la estabilidad térmica mediante la adición de alcohol (Ejemplo 12 de la Tabla 4-1 y Ejemplos 14-16 de la Tabla 4-2).

[Ejemplos de formulación]

De acuerdo con las formulaciones mostradas en las Tabla 5-1 a Tabla 5-5, las soluciones oftálmicas que contienen compuesto A se prepararon de acuerdo con un método convencional (Ejemplos de formulación 1-37).

[Tabla 5-1]

componente · contenido (%p/v)	Ejemplo 1 de formu- lación	Ejemplo 2 de formu- lación	Ejemplo 3 de formu- lación	Ejemplo 4 de formu- lación	Ejemplo 5 de formu- lación	Ejemplo 6 de formu- lación	Ejemplo 7 de formu- lación	Ejemplo 8 de formu- lación
Compuesto A	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
dihidrogenofosfato de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
tiloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
glicerina concentrada	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-

componente · contenido (%p/v)	Ejemplo 1 de formu- lación	Ejemplo 2 de formu- lación	Ejemplo 3 de formu- lación	Ejemplo 4 de formu- lación	Ejemplo 5 de formu- lación	Ejemplo 6 de formu- lación	Ejemplo 7 de formu- lación	Ejemplo 8 de formu- lación
propilenglicol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
hidróxido de sodio	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
ácido clorhídrico	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cloruro de benzalconio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,003	0,003	0,003	0,003
agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cantidad total (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[Tabla 5-2]

componente- contenido (%p/v)	Ejemplo 9 de formu- lación	Ejemplo 10 de formu- lación	Ejemplo 11 de formu- lación	Ejemplo 12 de formu- lación	Ejemplo 13 de formu- lación	Ejemplo 14 de formu- lación	Ejemplo 15 de formu- lación	Ejemplo 16 de formu- lación
Compuesto A	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,005	0,005
dihidrogenofosfato de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
tiloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
glicerina concentrada	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
propilenglicol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
hidróxido de sodio	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
ácido clorhídrico	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cloruro de benzalconio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cantidad total (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100

componente- contenido (%p/v)	Ejemplo 9 de formu- lación	Ejemplo 10 de formu- lación	Ejemplo 11 de formu- lación	Ejemplo 12 de formu- lación	Ejemplo 13 de formu- lación	Ejemplo 14 de formu- lación	Ejemplo 15 de formu- lación	Ejemplo 16 de formu- lación
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[Tabla 5-3]

componente- contenido (%p/v)	Ejemplo 17 de formu- lación	Ejemplo 18 de formu- lación	Ejemplo 19 de formu- lación	Ejemplo 20 de formu- lación	Ejemplo 21 de formu- lación	Ejemplo 22 de formu- lación	Ejemplo 23 de formu- lación	Ejemplo 24 de formu- lación
Compuesto A	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
dihidrogenofosfato de sodio	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
tiloxapol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
glicerina concentrada	2,4	-	-	-	2,4	-	-	-
D-manitol	-	4,6	-	-	-	4,6	-	-
propilenglicol	-	-	1,0	-	-	-	1,0	-
etanol	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5
hidróxido de sodio	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
ácido clorhídrico	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cloruro de benzalconio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cantidad total (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[Tabla 5-4]

componente · contenido (%p/v)	Ejemplo 25 de formulación	Ejemplo 26 de formulación	Ejemplo 27 de formulación	Ejemplo 28 de formulación	Ejemplo 29 de formulación	Ejemplo 30 de formulación
Compuesto A	0,0005	0,0002	0,001	0,005	0,05	0,1
ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
bórax	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

ES 2 650 748 T3

componente · contenido (%p/v)	Ejemplo 25 de formulación	Ejemplo 26 de formulación	Ejemplo 27 de formulación	Ejemplo 28 de formulación	Ejemplo 29 de formulación	Ejemplo 30 de formulación
tiloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5
glicerina concentrada	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
hidróxido de sodio	q.s.	q.s.	q, s,	q.s.	q.s.	q.s.
ácido clorhídrico	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
gluconato de clorhexidina	0,005	0,003	0,005	0,005	0,005	0,005
agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cantidad total (mL)	100	100	100	100	100	100
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

[Tabla 5-5]

componente- contenido (%p/v)	Ejemplo 31 de formulación	Ejemplo 32 de formulación	Ejemplo 33 de formulación	Ejemplo 34 de formulación	Ejemplo 35 de formulación	Ejemplo 36 de formulación	Ejemplo 37 de formulación
compuesto A	0,0005	0,001	0,005	0,05	0,001	0,005	0,05
ácido bórico	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
bórax	-	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
dihidrogenofosfato de sodio	0,1	-	-	-	-	-	-
tiloxapol	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
octoxinol	0,1	-	-	-	0,1	0,1	0,1
propilenglicol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
hidróxido de sodio	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
ácido clorhídrico	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cloruro de benzalconio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
cantidad total (mL)	100	100	100	100	100	100	100

componente- contenido (%p/v)	Ejemplo 31 de formulación	Ejemplo 32 de formulación	Ejemplo 33 de formulación	Ejemplo 34 de formulación	Ejemplo 35 de formulación	Ejemplo 36 de formulación	Ejemplo 37 de formulación
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Aplicabilidad industrial

5 De acuerdo con la presente invención, en una preparación líquida acuosa que contiene el compuesto A útil como agente terapéutico para enfermedades oculares tales como disfunción de la glándula de Meibomio, trastorno epitelial corneal, ojo seco y similares, la estabilidad del compuesto A a la luz y al calor en la preparación líquida acuosa se puede mejorar notablemente añadiendo tiloxapol u octoxinol, y se puede proporcionar una preparación líquida acuosa en la que también se mejora la solubilidad del compuesto A.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación líquida acuosa que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tiloxapol u octoxinol.
- 5 2. Una preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tiloxapol.
3. Una preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y octoxinol.
- 10 4. La preparación líquida acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una concentración seleccionada del intervalo de la concentración límite inferior de 0,0002 % p/v a la concentración límite superior de 0,05 % p/v relativa a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.
- 15 5. La preparación líquida acuosa según la reivindicación 1, 2 o 4, en la que el tiloxapol tiene una concentración seleccionada del intervalo de la concentración límite inferior de 0,01% p/v a la concentración límite superior de 0,5 % p/v relativa a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.
- 20 6. La preparación líquida acuosa según la reivindicación 1, 3 o 4, en la que el octoxinol tiene una concentración seleccionada del intervalo de la concentración límite inferior de 0,01% p/v a la concentración límite superior de 0,5 % p/v relativa a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.
7. La preparación líquida acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además alcohol.
8. La preparación líquida acuosa según la reivindicación 7, en la que el alcohol tiene una concentración seleccionada del intervalo de la concentración límite inferior de 0,1% p/v a la concentración límite superior de 5% p/v con respecto a la cantidad total de la preparación líquida acuosa.
- 25 9. La preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el alcohol comprende al menos cualquiera seleccionado entre glicerina, alcohol de azúcar, glicol y etanol.
10. La preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el alcohol comprende al menos cualquiera seleccionado entre glicerina, manitol, propilenglicol y etanol.
- 30 11. La preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el alcohol comprende propilenglicol.
12. La preparación líquida acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene transmitancia a una longitud de onda de 600 nm de no menos del 98%.
- 35 13. La preparación líquida acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que es para oftalmología.
14. La preparación líquida acuosa de acuerdo con la reivindicación 13, que es una solución oftálmica.
15. Uso de tiloxapol u octoxinol en una preparación líquida acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para estabilizar el ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación líquida acuosa frente a la luz y el calor.
- 40 16. Un método para estabilizar el ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil}-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo frente a la luz y el calor en una preparación líquida acuosa, que comprende la adición de tiloxapol u octoxinol a una preparación líquida acuosa que comprende ácido 3-(2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]etil)-5-metil-1,2-bencisoxazol-6-il) oxiacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir de este modo una preparación líquida acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 45