

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 575**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7084 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2013 PCT/JP2013/058519**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13146649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2013 E 13770386 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2832359**

54 Título: **Solución oftálmica que comprende diquafosol**

30 Prioridad:
26.03.2012 JP 2012069157

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2019

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:
**SAKATANI, AKIKO;
IKEI, TATSUO;
INAGAKI, KOJI;
NAKAMURA, MASATSUGU;
HOSOI, KAZUHIRO;
SAITO, MIKIKO;
SONODA, MASAKI;
FUKUI, YOKO y
KUWANO, MITSUAKI**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 575 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 oftálmica que comprende diquafosol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) y un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v), y se refiere a un método para producir esta solución oftálmica. La presente invención también se refiere a un método para inhibir la formación de precipitados insolubles en una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) (en adelante, también referida simplemente como "solución oftálmica de diquafosol"), añadiendo un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica acuosa, un método para reducir la irritación ocular causada por la solución oftálmica acuosa y un método para mejorar la eficacia conservante de la solución oftálmica acuosa.

Antecedentes de la técnica

15 El diquafosol es un agonista del receptor purinérgico también llamado P¹, P⁴-di (Uridina5') tetrafosfato o Up₄U, y se sabe que el mismo tiene un efecto estimulante de la secreción de lágrimas como se describe en la Patente Japonesa No. 3652707 (PTD 1). En Cornea, 23 (8), 784 - 792 (2004) (NPD 1) se describe que la instilación de una solución oftálmica que comprende la sal tetrasódica de diquafosol ha mejorado el trastorno del epitelio corneal en los pacientes con ojo seco. En nuestro país, una solución oftálmica que contiene sal tetrasódica de diquafosol en una concentración de 3% (p/v) se utiliza actualmente como un remedio para la sequedad ocular (nombre del producto: solución oftálmica DIQUAS (marca registrada) al 3%).

20 En cuanto a una solución oftálmica, es necesario que la solución tenga propiedades fisicoquímicas que sean estables durante el curso de producción y distribución, así como durante el curso de almacenamiento por parte de un paciente. En particular, con respecto a una solución oftálmica como aquella en la que se forman precipitados durante el curso de la distribución o durante el almacenamiento por parte de un paciente, los precipitados no pueden eliminarse posteriormente, y, por lo tanto, tal solución oftálmica resulta inconveniente para uso como una solución oftálmica. Aunque los precipitados formados en una solución oftálmica durante el curso de su producción pueden eliminarse en el proceso de esterilización por filtración de la solución oftálmica, un filtro es obstruido durante la filtración y se deteriora así la eficiencia de la esterilización por filtración, lo que ocasiona el problema de un aumento en el coste de la producción.

30 En lo que respecta a un método para inhibir la formación de precipitados en una solución oftálmica, la patente japonesa abierta a inspección pública número 2007-182438 (PTD 2) describe un método según el cual se agrega glicerina a la solución oftálmica, por ejemplo. Como se describe en este documento, las propiedades y/o el estado de los precipitados varían mucho dependiendo del tipo de ingrediente activo y/o del tipo de aditivo, y, por consiguiente, el método para inhibir la formación de precipitados varía dependiendo de la solución oftálmica.

Lista de antecedentes citados

35 Documentos de patente

PTD 1: Patente japonesa No. 3652707

PTD 2: Patente japonesa abierta a inspección pública No. 2007-182438

Documento no de patente

NPD 1: Cornea, 23 (8), 784-792 (2004)

40 Compendio de la invención

Problema técnico

Por lo tanto, es un desafío de interés obtener una solución oftálmica de diquafosol que tenga propiedades fisicoquímicas estables y un método para producirla.

Solución al problema

45 Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos para, en consecuencia, encontrar que con el tiempo se forman precipitados insolubles en la solución oftálmica de Diquafosol durante el almacenamiento de la solución, y que la adición de un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) puede inhibir la formación de los precipitados insolubles, y de este modo obtener la presente invención. Los inventores de la presente invención también han encontrado que la adición de un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica de Diquafosol puede reducir la irritación ocular causada por la solución oftálmica y mejorar la eficacia conservante de la solución.

Específicamente, la presente invención proporciona una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) y un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) (en adelante denominada simplemente "la presente solución oftálmica").

5 El agente quelante en la presente solución oftálmica es preferiblemente al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido edético, ácido cítrico, ácido metafosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fítico y sales de los mismos; más preferiblemente al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido edético, ácido cítrico, ácido metafosfórico, ácido polifosfórico y sales de los mismos; y de manera particularmente preferible una sal de ácido edético.

10 En la presente solución oftálmica, el agente quelante se encuentra preferiblemente en una concentración de 0,0005 a 0,5% (p/v), y de manera particularmente preferible de 0,001 a 0,1% (p/v) en la solución oftálmica.

En la presente solución oftálmica, el diquafosol o una de sus sales se encuentra en una concentración de preferiblemente 1 a 10% (p/v), y de manera particularmente preferible 3% (p/v) en la solución oftálmica.

15 Con respecto a la presente solución oftálmica, es preferible que el agente quelante sea una sal del ácido edético, que el agente quelante se encuentre en una concentración de 0,001 a 0,1% (p/v) en la solución oftálmica, y que el diquafosol o una sal del mismo se encuentre en una concentración de 3% (p/v) en la solución oftálmica.

Preferiblemente, la presente solución oftálmica comprende además un conservante.

20 La presente invención también proporciona un método para producir una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v), que comprende la etapa de mezclar diquafosol o una sal del mismo y un agente quelante en una cantidad que produce una concentración final del agente quelante en la solución oftálmica acuosa de 0,0001 a 1% (p/v), para obtener una solución acuosa en donde se inhibe la formación de precipitados insolubles (en lo sucesivo denominado simplemente como "el presente método de producción").

Preferiblemente, el presente método de producción comprende además la etapa de filtrar la solución acuosa obtenida a través de un filtro de esterilización por filtración que tiene un tamaño de poro de 0,1 a 0,5 μm .

25 La presente invención proporciona además un método para inhibir la formación de precipitados insolubles en una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v), añadiendo un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica acuosa.

30 La presente invención proporciona además un método para reducir la irritación ocular causada por una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v), añadiendo un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica acuosa.

La presente invención proporciona además un método para mejorar la eficacia conservante de una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v), añadiendo un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica acuosa.

Efectos ventajosos de la invención

35 Como se desprende de los resultados de una prueba de estabilidad de almacenamiento y una prueba de rendimiento de filtración descritas más adelante en este documento, según la presente solución oftálmica, se ha encontrado que la solución oftálmica de diquafosol que no comprende un agente quelante inhibe la formación de precipitados insolubles durante el almacenamiento, que se encuentran en la solución oftálmica de diquafosol, así como el deterioro del rendimiento de la filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración). Además, como lo demuestran los resultados de una prueba de evaluación de la irritación ocular y una prueba de eficacia conservante que se describen más adelante en este documento, se ha confirmado que la presente solución oftálmica reduce la irritación ocular y tiene una eficacia conservante mejorada en comparación con la solución oftálmica de diquafosol que no comprende un agente quelante. En consecuencia, la presente solución oftálmica tiene propiedades fisicoquímicas que son estables durante los cursos de producción y distribución, así como durante el curso de almacenamiento por parte de un paciente. Además, la presente solución oftálmica permite reducir la irritación ocular y tiene una excelente eficacia conservante. En particular, dado que se inhibe la degradación del rendimiento de filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración), la presente solución oftálmica puede someterse a una eficaz esterilización por filtración durante la producción, lo que contribuye a disminuir el coste de producción.

Breve descripción de los dibujos

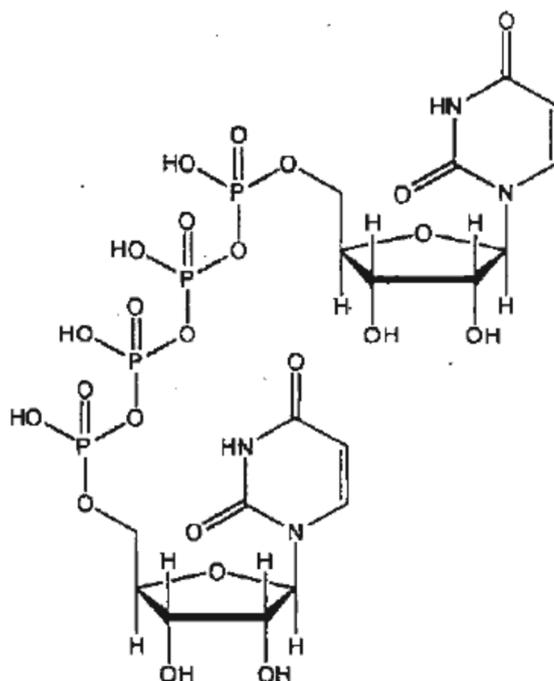
50 La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de rendimiento de filtración realizada para cada solución oftálmica de diquafosol de una formulación que contiene edetato y una formulación que no contiene agente quelante, en donde el eje vertical representa la cantidad de filtración (g) y el eje horizontal representa el tiempo (minutos).

La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de rendimiento de filtración realizada para cada

solución oftálmica de diquafosol de una formulación que no contiene agente quelante o una formulación que contiene edetato, ácido cítrico, metafosfato o polifosfato, en donde el eje vertical representa la cantidad de filtración por área de filtración efectiva (g/cm^2) y el eje horizontal representa el tiempo (minutos).

Descripción de las realizaciones

- 5 El diquafosol es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

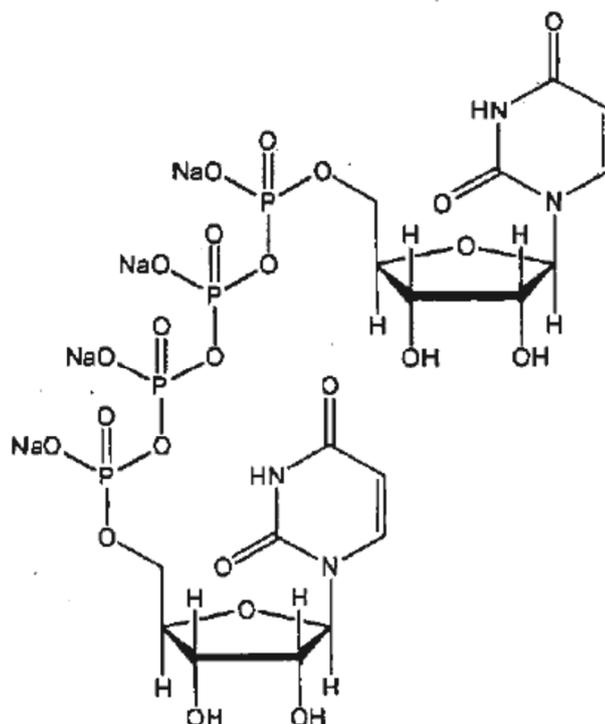


- 10 "Una sal de diquafosol" no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y puede ser, por ejemplo, una sal metálica con litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc o similares; una sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidriódico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; una sal con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, éster lauril sulfato, sulfato de metilo, ácido naftalensulfónico o ácido sulfosalicílico; una sal de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo o similar; una sal con ion halógeno tal como ion bromo, ion cloro o ion yodo; una sal con amoníaco; o una sal con amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis (etanol), 1-desoxi-1-(metilamino)-2-D-sorbitol, 2-amino-2- (hidroximetil)-1,3-propanodiol, procaína o N,N- bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina.

- 20 Con respecto a la presente invención, "diquafosol o una sal del mismo" también incluye un hidrato y un solvato orgánico de diquafosol (forma libre) o una sal del mismo.

- 25 En el caso en que el diquafosol o una sal del mismo tiene un polimorfo cristalino y un grupo de polimorfos cristalinos (sistema cristalino polimorfo), estos polimorfos cristalinos y el grupo de polimorfos cristalinos (sistema polimorfo cristalino) también están incluidos en el alcance de la presente invención. Un grupo de polimorfos cristalinos (sistema polimorfo cristalino) se refiere aquí a formas cristalinas individuales en las etapas respectivas en las que la forma cristalina cambia según las condiciones y los estados de fabricación, cristalización, almacenamiento y similares de los cristales, así como el curso completo del cambio.

"Diquafosol o una sal del mismo" de la presente invención es preferiblemente una sal sódica de diquafosol, y en forma particularmente preferible es una sal tetrasódica de diquafosol (en adelante también denominada simplemente "diquafosol sodio") representada por la siguiente fórmula estructural.



El diquafosol o una sal del mismo pueden producirse de acuerdo con un método, por ejemplo, descrito en la publicación de patente nacional japonesa número 2001-510484.

5 Si bien la presente solución oftálmica también puede comprender un ingrediente activo diferente del diquafosol o una sal del mismo, la presente solución oftálmica preferiblemente comprende diquafosol o una sal del mismo como único ingrediente activo.

La concentración de diquafosol o una sal del mismo en la presente solución oftálmica es de 0,1 a 10% (p/v), que es preferiblemente de 1 a 10% (p/v) y de manera particularmente preferible 3% (p/v).

10 El presente método de producción utiliza diquafosol o una sal del mismo en una cantidad tal que hace que la concentración final de diquafosol o una sal del mismo en una solución oftálmica acuosa obtenida a través de este método de producción sea de 0,1 a 10% (p/v), preferiblemente una cantidad que hace que la concentración final de la misma sea de 1 a 10% (p/v), y de manera particularmente preferible una cantidad que haga que la concentración final de la misma sea de 3% (p/v).

15 Con respecto a la presente invención, "solución oftálmica acuosa" significa una solución oftálmica en la que se utiliza agua como disolvente.

20 Con respecto a la presente invención, el "agente quelante" no está particularmente limitado siempre que sea un compuesto que quela iones metálicos, y puede ser por ejemplo: ácido edético o una sal del mismo, tal como ácido edético (ácido etilendiaminotetraacético), edetato de monosodio, edetato de disodio, edetato trisódico, edetato tetrasódico, edetato de dipotasio, edetato de tripotasio o edetato de tetrapotasio; ácido cítrico o una sal del mismo tal como ácido cítrico, citrato de monosodio; citrato de disodio, citrato de trisodio, citrato de monopotasio, citrato de dipotasio o citrato de tripotasio; ácido metafosfórico o una sal del mismo, tal como ácido metafosfórico, metafosfato de sodio o metafosfato de potasio; ácido pirofosfórico o una sal del mismo, tal como ácido pirofosfórico, pirofosfato tetrasódico o pirofosfato de tetrapotasio; ácido polifosfórico o una sal del mismo tal como ácido polifosfórico, polifosfato de sodio o polifosfato de potasio; ácido málico o una sal del mismo, tal como malato de monosodio, malato de disodio, malato de monopotasio o malato de dipotasio; ácido tartárico o una sal del mismo, tal como tartrato de sodio, tartrato de potasio o tartrato de potasio de sodio; o ácido fítico o una sal del mismo, tal como fitato de sodio o fitato de potasio. Con respecto a la presente invención, "ácido edético, ácido cítrico, ácido metafosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fítico y sales de los mismos" también incluyen hidratos y solvatos orgánicos de las respectivas formas libres o sales de los mismos.

30 Con respecto a la presente invención, los agentes quelantes preferidos son ácido edético, una sal de ácido edético (edetato), ácido cítrico, una sal de ácido cítrico (citrato), ácido metafosfórico, una sal de ácido metafosfórico (metafosfato), ácido polifosfórico y una sal de ácido polifosfórico (polifosfato), y los agentes quelantes particularmente preferidos son una sal sódica del ácido edético (incluidos los hidratos como el hidrato de edetato de disodio), el ácido cítrico (incluidos los hidratos como el monohidrato de ácido cítrico), una sal de sodio del ácido metafosfórico

(metafosfato de sodio) y una sal de sodio del ácido polifosfórico (polifosfato de sodio).

Con respecto a la presente invención, un edetato más preferido es hidrato de edetato de disodio (en lo sucesivo denominado también simplemente "hidrato de edetato de sodio").

5 La concentración del agente quelante en la presente solución oftálmica es de 0,0001 a 1% (p/v), preferiblemente 0,0005 a 0,5% (p/v), y de manera particularmente preferible de 0,001 a 0,1% (p/v).

10 La cantidad del agente quelante utilizado por el presente método de producción es una cantidad tal que hace que la concentración final del agente quelante en una solución oftálmica acuosa obtenida a través de este método sea de 0,0001 a 1% (p/v), más preferiblemente una cantidad tal que hace que la concentración final del agente quelante sea de 0,0005 a 0,5% (p/v), y de manera particularmente preferible una cantidad tal que hace que la concentración final del agente quelante sea de 0,001 a 0,1% (p/v).

La presente solución oftálmica puede comprender además un conservante. El "conservante" de la presente invención puede ser, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, parabeno, ácido sórbico, clorobutanol, ácido bórico o clorito, y es particularmente preferible el cloruro de benzalconio.

15 El cloruro de benzalconio más preferido que se agrega a la presente solución oftálmica es un cloruro de benzalconio representado por una fórmula general: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, en donde el número de carbonos de un grupo alquilo R es 12 (en adelante, también referido simplemente como "BAK-C₁₂").

Con respecto al presente método de producción, el conservante mencionado anteriormente puede añadirse adicionalmente cuando se mezclan diquafosol o una sal del mismo y un agente quelante.

20 Para el caso en que la presente solución oftálmica comprende además un conservante, la concentración del conservante no está particularmente limitada siempre que presente una eficacia conservante predeterminada. Cuando el conservante es cloruro de benzalconio, la concentración de éste es preferiblemente de 0,0001 a 0,1% (p/v), más preferiblemente de 0,0005 a 0,01% (p/v), y en forma particularmente preferible de 0,001 a 0,005% (p/v).

25 Cuando el presente método de producción utiliza además un conservante, la cantidad de conservante a utilizar no está particularmente limitada siempre que presente una eficacia conservante predeterminada. En el caso donde el conservante es cloruro de benzalconio, la cantidad del conservante es preferiblemente una cantidad tal que haga que la concentración final del conservante en una solución oftálmica acuosa obtenida a través de este método sea de 0,0001 a 0,1% (p/v), más preferiblemente una cantidad tal que haga que su concentración final sea de 0,0005 a 0,01% (p/v), y de manera particularmente preferible una cantidad tal que haga que su concentración final sea de 0,001 a 0,005% (p/v).

30 A la presente solución oftálmica se puede aplicar una técnica de uso general para agregar un aditivo farmacéuticamente aceptable según se requiera. Por ejemplo, cualquiera entre: agentes de tamponamiento tales como fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio y ácido aminocaproico épsilon; agentes isotonzantes tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerina concentrada; tensioactivos tales como monooleato de polioxietileno sorbitano, estearato de poloxilo 40 y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, y similares pueden seleccionarse según se requiera y añadirse a la presente solución oftálmica. El pH de la presente solución oftálmica puede estar dentro de al menos un intervalo oftalmológicamente aceptable, y en general preferiblemente en un intervalo de 4 a 8.

Con respecto al presente método de producción, el aditivo antes mencionado puede añadirse adicionalmente cuando se mezclan diquafosol y un agente quelante.

40 La presente solución oftálmica puede someterse a un proceso de esterilización por filtración o a cualquier otro proceso de esterilización, y las presentes soluciones oftálmicas así esterilizadas también se incluyen en el alcance de la presente invención.

45 Con respecto al presente método de producción, una solución acuosa obtenida mezclando diquafosol o una sal del mismo y un agente quelante puede además esterilizarse. Si bien el método de esterilización no está particularmente limitado, siempre que el método pueda esterilizar la solución acuosa obtenida, el método es preferiblemente de esterilización por filtración.

Con respecto a la presente invención, la "esterilización por filtración" no está particularmente limitada siempre que se pueda esterilizar la solución acuosa a través del filtrado. Preferiblemente, la solución se filtra a través de un filtro de esterilización por filtración que tiene un tamaño de poro de 0,1 a 0,5 µm.

50 Con respecto a la presente invención, "precipitado insoluble" significa un cuerpo extraño que se ha formado durante la producción, la distribución y/o el almacenamiento de la presente solución oftálmica y que no se disolverá nuevamente. "Formación de precipitado insoluble" con respecto a la presente invención significa ambos o uno entre lo siguiente: (a) se forma un cuerpo extraño visible en la solución oftálmica, y (b) aunque no se forma un cuerpo extraño visible en la solución oftálmica, se produce la degradación del rendimiento de filtración durante la esterilización por

filtración.

Con respecto a la presente invención, "se inhibe la formación de precipitados insolubles" significa que la solución oftálmica que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración prescrita muestra ambos o uno entre lo siguiente: (a) reducción de la frecuencia de formación y/o la cantidad de cuerpos extraños visibles en la solución oftálmica que se encuentran inmediatamente después de la producción o durante el almacenamiento de la solución oftálmica (incluido el caso en donde no se encuentran cuerpos extraños visibles en absoluto); y (b) inhibición del deterioro del rendimiento de filtración durante la esterilización por filtración (incluyendo el caso en donde el deterioro del rendimiento de la filtración no se produce en absoluto), en comparación con la solución oftálmica que comprende diquafosol o una sal del mismo en la misma concentración pero que no comprende agente quelante.

- 5 La presente invención proporciona además un método para inhibir la formación de precipitados insolubles en una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo, añadiendo un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v) a la solución oftálmica acuosa. Con respecto a la presente invención, "inhibir la formación de precipitados insolubles" se emplea como sinónimo de "se inhibe la formación de precipitados insolubles". La definición de cada término con respecto al método para inhibir la formación de precipitados insolubles es la misma que la descrita anteriormente, y las realizaciones preferidas son también similares a las descritas anteriormente.

- 10 La presente invención proporciona una solución oftálmica para uso en un método para reducir la irritación ocular causada por una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo, añadiendo un agente quelante a la solución oftálmica acuosa en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v). Con respecto a la presente invención, "reducir la irritación ocular" significa que la frecuencia de aparición (tasa de aparición) de la irritación ocular como efecto secundario causado cuando se aplica una solución oftálmica que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración prescrita a un paciente con ojo seco es menor que en el caso de la solución oftálmica que comprende diquafosol o una de sus sales en la misma concentración pero que no comprende un agente quelante. Además, las definiciones de otros términos con respecto al método para reducir la irritación ocular son las mismas que las descritas anteriormente, y las realizaciones preferidas son también similares a las descritas anteriormente.

- 15 La presente invención proporciona además un método para mejorar la eficacia conservante de una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo, añadiendo un agente quelante a la solución oftálmica acuosa en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v). Con respecto a la presente invención, "mejorar la eficacia conservante" significa que la solución oftálmica que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración prescrita contiene una menor cantidad del conservante que debe agregarse para superar una prueba de eficacia conservante que la solución oftálmica que contiene diquafosol o una sal del mismo en la misma concentración pero que no comprende un agente quelante. Además, las definiciones de otros términos con respecto al método para mejorar la eficacia conservante son las mismas que las descritas anteriormente, y las realizaciones preferidas son también similares a las descritas anteriormente.

- 20 A continuación, se ilustrarán los resultados de una prueba de estabilidad de almacenamiento, una prueba de rendimiento de la filtración, una prueba de evaluación de la irritación ocular y una prueba de la eficacia conservante, así como ejemplos de formulación de medicamentos. Estos ejemplos se presentan para una mejor comprensión de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

[Prueba de estabilidad de almacenamiento]

- 40 Se confirmó visualmente si la apariencia de la solución oftálmica de diquafosol se había modificado o no durante su almacenamiento, y se examinó la influencia del edetato, que era un agente quelante, sobre el cambio de apariencia.

Preparación de la muestra

- Formulación que no contiene agente quelante.

- 45 Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio y 0,0075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

- Formulación que contiene 0,001 o 0,1% (p/v) de edetato

- 50 Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio, 0,001 g o 0,1 g de hidrato de edetato de sodio y 0,002 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

Método de prueba

La formulación descrita anteriormente que no contiene agente quelante y la formulación que contiene 0,001 o 0,1% (p/v) de edetato se almacenaron cada una en un recipiente de vidrio a 25 °C durante tres meses, y luego se confirmó

visualmente si su apariencia había cambiado o no.

Resultados de la prueba

Los resultados de la prueba se indican en la Tabla 1.

[Tabla 1]

formulación	cambio de apariencia
formulación que no contiene agente quelante	formación de precipitados insolubles (particulados blancos)
formulación que contiene 0,001 % (p/v) de edetato	sin cambios
formulación que contiene 0,1% (p/v) de edetato	sin cambios

5

Como se desprende de la Tabla 1, se confirmó que se formaron precipitados insolubles visibles en la formulación que no contenía agente quelante durante el almacenamiento. Por el contrario, las formulaciones que contenían edetato demostraron que se inhibió la formación de estos precipitados insolubles.

Discusión

- 10 Se sugirió que, en la solución oftálmica de diquafosol que comprendía un agente quelante, no se formaron precipitados insolubles en el curso de la distribución y durante el almacenamiento por parte de un paciente, o que la frecuencia de formación y la cantidad de los precipitados insolubles se redujeron en estos cursos.

[Prueba de rendimiento de filtración]

Se confirmó el modo en que el rendimiento de filtración cambió con el tiempo durante

- 15 la esterilización por filtración de la solución oftálmica de diquafosol, y se examinó la influencia del edetato, que era un agente quelante, en este cambio.

Preparación de las muestras

- Formulación que no contiene agente quelante.

- 20 Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, y 0,075 g de cloruro de benzalconio de manera que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

- Formulación que contiene 0,001 % (p/v) de edetato

- 25 Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, 0,01 g de hidrato de edetato de sodio y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se añadió un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

Método de la prueba

- 30 Cada preparación se filtró utilizando, como filtros de filtración, filtros de membrana de PVDF hidrofílicos de dos etapas (fabricados por Nihon Pall Ltd., filtro de disco Fluorodyne II de ϕ 47 mm, tamaño de poro 0,2 μ m (modelo FTKDFL)) a una presión de filtración de 200 kPa y temperatura ambiente. Se midió el tiempo de filtración y la cantidad de filtración en este momento, y se representó la relación entre ellos.

Resultados de la prueba

- 35 La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de rendimiento de filtración realizada para cada solución oftálmica de diquafosol de la formulación que contiene edetato y la formulación que no contiene agente quelante, en donde el eje vertical representa la cantidad de filtración (g) y el eje horizontal representa el tiempo de filtración (minutos). Como resulta claro a partir de la Fig. 1, con respecto a la formulación que no contiene agente quelante, se encontró una reducción en la cantidad de filtración (reducción de la tasa de filtración) durante la esterilización por filtración. Por el contrario, con respecto a la formulación que contiene edetato, se demostró que se inhibió completamente la reducción de la tasa de filtración.

- 40 Discusión

Se sugirió que, en cuanto a la solución oftálmica de diquafosol que comprende un agente quelante, se inhibió

completamente la reducción de la tasa de filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración), y así la solución pudo someterse a la esterilización por filtración de manera más eficiente, en comparación con la solución oftálmica de diquafosol que no comprende agente quelante. La causa de la reducción de la tasa de filtración encontrada con respecto a la solución oftálmica diquafosol que no contiene agente quelante se considera una obstrucción con precipitados insolubles (incluidos los invisibles).

[Prueba de rendimiento de filtración -2]

Se realizó una comparación y un examen sobre las respectivas influencias de un agente quelante que era edetato y un agente quelante distinto del edetato, sobre cómo el rendimiento de filtración había cambiado con el tiempo durante la esterilización por filtración de la solución oftálmica de diquafosol.

10 Preparación de la muestra

- Formulación que no contiene agente quelante.

Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

15 - Formulación que contiene 0,01% (p/v) de edetato.

Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, 0,1 g de hidrato de edetato de sodio y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se le agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

20 - Formulación que contiene 0,01% (p/v) de ácido cítrico

Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, 0,1 g de monohidrato de ácido cítrico, y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

25 - Formulación que contiene 0,01% (p/v) de metafosfato

Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, 0,1 g de metafosfato de sodio y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

30 - Formulación que contiene 0,01% (p/v) de polifosfato

Se disolvieron en agua 30 g de diquafosol sodio, 2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 4,1 g de cloruro de sodio, 1,5 g de cloruro de potasio, 0,1 g de polifosfato de sodio y 0,075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 1000 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,5 y la relación de presión osmótica a 1,0.

Método de prueba

35 Cada preparación se filtró utilizando, como filtros de filtración, filtros de membrana de PVDF hidrófilos de dos etapas (fabricados por Nihon Pall Ltd., filtro de disco Fluorodyne II de ϕ 25 mm, tamaño de poro de 0,2 μ m (modelo FTKDFL)) a una presión de filtración de 200 kPa y temperatura ambiente. Se midió el tiempo de filtración y la cantidad de filtración por área de filtración efectiva en ese momento, y se representó la relación entre ellos.

Resultados de la prueba

40 La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de rendimiento de filtración realizada para cada solución oftálmica de diquafosol de la formulación que no contenía agente quelante, o la formulación que contenía edetato, ácido cítrico, metafosfato o polifosfato, en donde el eje vertical representa la cantidad de filtración por área de filtración efectiva (g/cm^2) y el eje horizontal representa el tiempo de filtración (minutos). Como se muestra en la Fig. 2, con respecto a la formulación que no contenía agente quelante, se encontró una reducción de la cantidad de filtración (reducción de la tasa de filtración) durante la esterilización por filtración. En contraste, en cuanto a la formulación que contenía ácido cítrico, metafosfato o polifosfato, se demostró que la reducción de la tasa de filtración se inhibió completamente, como en la formulación que contenía edetato.

Discusión

50 Se sugirió que, con respecto a la solución oftálmica de diquafosol que comprendía un agente quelante, la reducción de la tasa de filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración) se inhibió completamente y, por lo

tanto, la solución podría someterse a una esterilización por filtración de manera más eficiente con respecto a la solución oftálmica de diquafosol que no contenía agente quelante.

[Prueba de evaluación de la irritación ocular]

5 El prospecto de "solución oftálmica DIQUAS (marca registrada) al 3%", es decir, la solución oftálmica de diquafosol que no comprende agente quelante, describe que se observó irritación ocular como un efecto secundario en el 6,7% de los pacientes con ojo seco que utilizaron esta solución oftálmica. Por lo tanto, empleando un modelo de abrasión epitelial corneal inducida por n-heptanol que muestra un trastorno del epitelio corneal como los encontrados en los pacientes con ojo seco, se examinó cómo la adición de un agente quelante tuvo una influencia sobre la irritación ocular por la solución oftálmica de diquafosol.

10 Preparación de la muestra

- Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante

Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio y 0,0075 g de cloruro de benzalconio para que la solución resultante fuera de 100 ml, a la que se agregó un

15 ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 – 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 – 1,1.

- Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato

Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio, 0,01 g de hidrato de edetato de sodio y 0,002 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 - 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 - 1,1.

20

-Formulación que contiene 8% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante

Se disolvieron en agua 8 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio y 0,0075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 - 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 - 1,1.

25 - Formulación que contiene 8% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato

Se disolvieron en agua 8 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,01 g de hidrato de edetato de sodio y 0,002 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se añadió un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 - 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 - 1,1.

-Vehículo

30 Se disolvieron en agua 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,75 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio y 0,0075 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se añadió un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 – 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 - 1,1.

Método de prueba

35 Después del tratamiento con n-heptanol administrado a la córnea del ojo izquierdo del conejo (durante 1 minuto), se removió el epitelio corneal. Después de 16 a 18 horas, un vehículo, una formulación que contenía 3% (p/v) de diquafosol sodio/que no contenía agente quelante, o una formulación que contenía 3% (p/v) de diquafosol sodio/que contenía edetato, se aplicó una vez en el ojo (50 µL/ojo). Luego, se midió el número de parpadeos durante 1 minuto después de la aplicación y se observaron los síntomas relacionados con el dolor durante la aplicación. Posteriormente se observaron los signos de dolor tal como los ojos cerrados y los ojos semicerrados durante 5 minutos después de la aplicación (cuatro ejemplos en un grupo).

40 Aproximadamente 1 hora después de la observación descrita anteriormente, se aplicó una vez (50 µm/ojo) un vehículo, una formulación que contiene 8% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante o una formulación que contiene 8% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato en el ojo izquierdo del conejo correspondiente al que se aplicó el vehículo, la formulación que contenía un 3% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante, o la formulación que contenía 3% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato.

45 Posteriormente se realizó una observación similar.

Resultados de la prueba

Los resultados de la prueba se indican en las Tablas 2 y 3

[Tabla 2]

Formulación		Vehículo	Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante	Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato
Número de ejemplos		4	4	4
Número de parpadeos (1 min después de la aplicación)	Número de parpadeos (veces/min) (medio \pm SD)	1,0 \pm 1,2	2,5 \pm 2,4	1,8 \pm 1,5
	Signos de dolor	-	2 ejemplos de ojos semicerrados (10 seg. y 3 seg.)	-
Síntomas de dolor (después de 1 a 5 min desde aplicación)	Ojos semi-cerrados/ojos cerrados	1 ejemplo (15 seg)	4 ejemplos (intermitente)	1 ejemplo (10 seg)

[Tabla 3]

Formulación		Vehículo	Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que no contiene agente quelante	Formulación que contiene 3% (p/v) de diquafosol sodio/que contiene edetato
Número de ejemplos		4	4	4
Número de parpadeos (1 min después de la aplicación)	Número de parpadeos (veces/min) (medio \pm SD)	1,5 \pm 1,7	2,8 \pm 1,7	2,0 \pm 2,4
	Signos de dolor	-	2 ejemplos de ojos semicerrados (10 seg. X 5 veces y 6 seg.)	-
Síntomas de dolor (después de 1 a 5 min desde aplicación)	Ojos semi-cerrados/ojos cerrados	1 ejemplo (5 seg)	3 ejemplos (intermitente o continuo)	-

- 5 Como se desprende de las Tablas 2 y 3, con respecto a la formulación que no contiene agente quelante, se observaron ojos semicerrados en dos de los cuatro ejemplos 1 minuto después de la aplicación también en el caso en donde se aplicó 3% (p/v) o 8% (p/v) de diquafosol sodio. Esta tendencia fue aún más marcada de 1 a 5 minutos posteriores a la aplicación. En contraste, con respecto a la formulación que contiene edetato, se observaron ojos semicerrados/ojos cerrados en uno los cuatro ejemplos de 1 a 5 minutos posteriores a la aplicación solamente en el caso en donde se aplicó un 3% (p/v) de diquafosol sodio, aunque la frecuencia de aparición fue aproximadamente la misma que la del grupo al que se aplicó un vehículo.

Discusión

- 15 Tal como se describió anteriormente, con respecto a la solución oftálmica de diquafosol, se sugirió que los ojos semicerrados/ojos cerrados que representan signos relacionados con el dolor se produjeron con mucha frecuencia en un modelo de abrasión epitelial corneal inducido por n-heptanol que muestra un trastorno del epitelio corneal como los encontrados en los pacientes con ojo seco, mientras que la adición de un agente quelante a esta solución oftálmica permitió disminuir la frecuencia de estos eventos hasta el nivel alcanzado en el caso en donde se aplicó el vehículo. En otras palabras, se considera que la adición de un agente quelante permite reducir la irritación ocular como efecto secundario observado con cierta frecuencia cuando una solución oftálmica de diquafosol que no contiene agente quelante se aplica a un paciente con ojo seco.

20

[Prueba de eficacia conservante]

Se realizó una prueba de eficacia conservante para confirmar la influencia de un agente quelante en la eficacia conservante de la solución oftálmica de diquafosol.

Preparación de la muestra

- 5 - Formulación que no contiene agente quelante.

Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio y 0,0036 g de cloruro de benzalconio, de modo que la solución resultante fue de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 – 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 -1,1.

- Formulación que contiene 0,01 % (p/v) de edetato

- 10 Se disolvieron en agua 3 g de diquafosol sodio, 0,2 g de hidrógeno fosfato de sodio, 0,41 g de cloruro de sodio, 0,15 g de cloruro de potasio, 0,01 g de hidrato de edetato de sodio, y 0,0024 g de cloruro de benzalconio para que la solución resultante fuera de 100 ml, a la que se agregó un ajustador de pH para ajustar el pH a 7,2 - 7,8 y la relación de presión osmótica a 1,0 - 1,1.

Método de prueba

- 15 La prueba de eficacia conservante se realizó de acuerdo con el método de prueba de eficacia conservante definido por la Farmacopea Japonesa, 15ª edición. Para esta prueba, se utilizaron los siguientes microorganismos de prueba: *Esherichia Coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*) y *Aspergillus braziliensis* (*A. braziliensis*).

Resultados de la prueba

- 20 Los resultados de la prueba se indican en la Tabla 4.

Tabla 4]

Ingredientes			Formulación que no contiene agente quelante	Formulación que contiene edetato
diquafosol sodio			3%	3%
hidrógeno fosfato de sodio			0,2%	0,2%
cloruro de sodio			0,41%	0,41%
cloruro de potasio			0,15%	0,15%
hidrato de edetato de sodio			-	0,01%
cloruro de benzalconio			0,036%	0,0024%
Resultados de la prueba (reducción logarítmica)	<i>E. coli</i>	2 semanas	N.D.	N.D.
		4 semanas	N.D	N.D
	<i>P. aeruginosa</i>	2 semanas	N.D	N.D
		4 semanas	4,2	N.D
	<i>S. aureus</i>	2 semanas	N.D	N.D
		4 semanas	N.D	N.D
	<i>C. albicans</i>	2 semanas	5,6	>4,3

		4 semanas	N.D	N.D
	A. <i>braziliensis</i>	2 semanas	3,0	2,9
		4 semanas	5,1	>4,4
Conclusiones			No aprobada*	Aprobada

N.D.: no detectado

*La formulación que no contiene agente quelante no aprobó con el criterio debido a que se encontró el desarrollo de *P. aeruginosa* en la 4° semana.

5 Los resultados de la prueba en la Tabla 4 indican en qué medida el número de microorganismos viables ha disminuido en la prueba en relación con el número de microorganismos inoculados, en función de la reducción logarítmica. Por ejemplo, la reducción logarítmica "1" indica que el número de microorganismos viables en la prueba ha disminuido hasta 10% con respecto al número de microorganismos inoculados.

10 Como se indica en la Tabla 4, la formulación que no contiene agente quelante no aprobó el criterio (Categoría IA) de la prueba de eficacia conservante de la Farmacopea japonesa, aunque la concentración de cloruro de benzalconio combinado que sirve como conservante fue de 0,0036% (p/v). Por el contrario, la formulación que contiene edetato aprobó el criterio mencionado anteriormente, aunque la concentración de cloruro de benzalconio mezclado fue de 0,0024% (p/v). Por consiguiente, la formulación que contenía edetato exhibió una eficacia de conservación notablemente mejorada, en comparación con la formulación que no contenía agente quelante.

Discusión

15 Los resultados descritos anteriormente sugieren que la adición de un agente quelante a la solución oftálmica de diquafosol mejora significativamente la eficacia conservante de la solución. En otras palabras, se considera que la presente solución oftálmica permite reducir la concentración del conservante en la solución oftálmica en comparación con la solución oftálmica de diquafosol que no contiene agente quelante.

[Ejemplos de preparación]

20 A continuación se proporcionarán ejemplos de preparación para describir el fármaco de la presente invención más específicamente. La presente invención, sin embargo, no se limita únicamente a estos ejemplos de preparación.

Ejemplo de formulación 1: solución oftálmica (3% (p/v))

En 100 ml

diquafosol sodio	3g
hidrógeno fosfato de sodio	0,1 a 0,5 g
cloruro de sodio	0,01 a 1 g
cloruro de potasio	0,01 a 1 g
hidrato de edetato de sodio	0,0001 a 0,1 g
agua purificada estéril	c.s.

25 El diquafosol sodio y otros ingredientes enumerados anteriormente se agregan en agua purificada estéril y se mezclan lo suficiente para que se pueda preparar esta solución oftálmica.

Ejemplo de formulación 2: solución oftálmica (3% (p/v))

ES 2 702 575 T3

En 100 ml

diquafosol sodio	3g
hidrato de hidrógeno de sodio	0,1 a 0,5 g
cloruro de sodio	0,01 a 1 g
cloruro de potasio	0,01 a 1 g
BAK-C ₁₂	0,1 a 10 g
hidrato de edetato de sodio	0,0001 a 0,1 g
agua purificada estéril	c.s.

El diquafosol sodio y otros ingredientes enumerados anteriormente se agregan en agua purificada estéril y se mezclan lo suficiente para que se pueda preparar esta solución oftálmica.

Ejemplo de formulación 3: solución oftálmica (3% (p/v))

5 En 100 ml

diquafosol sodio	3g
hidrógeno fosfato de sodio	0,1 a 0,5 g
cloruro de sodio	0,01 a 1 g
cloruro de potasio	0,01 a 1 g
BAK-C ₁₂	0,1 a 10 g
Monohidrato de ácido cítrico	0,0001 a 0,1 g
agua purificada estéril	c.s.

El diquafosol sodio y otros ingredientes enumerados anteriormente se agregan en agua purificada estéril y se mezclan lo suficiente para que se pueda preparar esta solución oftálmica.

Ejemplo de formulación 4: solución oftálmica (3% (p/v))

En 100 ml

diquafosol sodio	3g
hidrógeno fosfato de sodio	0,1 a 0,5 g
cloruro de sodio	0,01 a 1 g
cloruro de potasio	0,01 a 1 g
BAK-C ₁₂	0,1 a 10 g
metafosfato de sodio	0,0001 a 0,1 g
agua purificada estéril	c.s.

10 El diquafosol sodio y otros ingredientes enumerados anteriormente se agregan en agua purificada estéril y se mezclan lo suficiente para que se pueda preparar esta solución oftálmica.

Ejemplo de formulación 5: solución oftálmica (3% (p/v))

En 100 ml

diquafosol sodio	3 g
hidrógeno fosfato de sodio	0,1 a 0,5 g
cloruro de sodio	0,01 a 1 g

ES 2 702 575 T3

cloruro de potasio	0,01 a 1 g
BAK-C ₁₂	0,1 a 10 g
polifosfato de sodio	0,0001 a 0,1 g
agua purificada estéril	c.s.

El diquafosol sodio y otros ingredientes enumerados anteriormente se agregan en agua purificada estéril y se mezclan lo suficiente para que se pueda preparar esta solución oftálmica.

Aplicación industrial

5 Con respecto a la solución oftálmica de diquafosol que comprende un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v), se ha inhibido la formación de precipitados insolubles encontrados en la solución oftálmica de diquafosol durante el almacenamiento de la solución, así como el deterioro del rendimiento de filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración). Además, en la solución oftálmica de Diquafosol que comprende un agente quelante, se ha confirmado la reducción de la irritación ocular y el aumento de la eficacia del conservante, en comparación con la solución oftálmica de diquafosol que no comprende agente quelante. En consecuencia, la presente invención tiene propiedades fisicoquímicas que son estables durante los cursos de producción y distribución, así como durante el almacenamiento por parte de un paciente, permite la reducción de la irritación ocular y también tiene una excelente eficacia conservante. En particular, dado que se inhibe la degradación del rendimiento de filtración durante la producción (durante la esterilización por filtración), la solución oftálmica de diquafosol que comprende un agente quelante se puede someter a una esterilización por filtración eficiente durante la producción, y contribuir así a una
10
15 disminución en el coste de producción.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) y un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v), para uso en un método para reducir la irritación ocular causada por una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo aplicada a un paciente con ojo seco.
2. La solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, en donde el agente quelante es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido edético, ácido cítrico, ácido metafosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fítico, y sales de los mismos.
- 10 3. La solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, en donde el agente quelante es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido edético, ácido cítrico, ácido metafosfórico, ácido polifosfórico y sales de los mismos.
4. La solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, en donde el agente quelante es una sal de ácido edético.
5. La solución oftálmica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente quelante se encuentra en una concentración de 0,0005 a 0,5% (p/v) en la solución oftálmica.
- 15 6. La solución oftálmica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente quelante se encuentra en una concentración de 0,001 a 0,1% (p/v) en la solución oftálmica.
7. La solución oftálmica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el diquafosol o una sal del mismo se encuentra en una concentración de 1 a 10% (p/v) en la solución oftálmica.
- 20 8. La solución oftálmica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el diquafosol o una sal del mismo se encuentra en una concentración de 3% (p/v) en la solución oftálmica.
9. La solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, en donde el agente quelante es una sal de ácido edético, el agente quelante se encuentra en una concentración de 0,001 a 0,1% (p/v) en la solución oftálmica, y el diquafosol o una sal del mismo se encuentra en una concentración de 3% (p/v) en la solución oftálmica.
10. La solución oftálmica para uso según la reivindicación 1, que además comprende un conservante.
- 25 11. Una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) y un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v), para uso en la aplicación para un trastorno de epitelio corneal en un paciente con ojo seco.
- 30 12. Una solución oftálmica acuosa que comprende diquafosol o una sal del mismo en una concentración de 0,1 a 10% (p/v) y un agente quelante en una concentración de 0,0001 a 1% (p/v), para uso en la aplicación a un paciente con ojo seco.

FIG.1

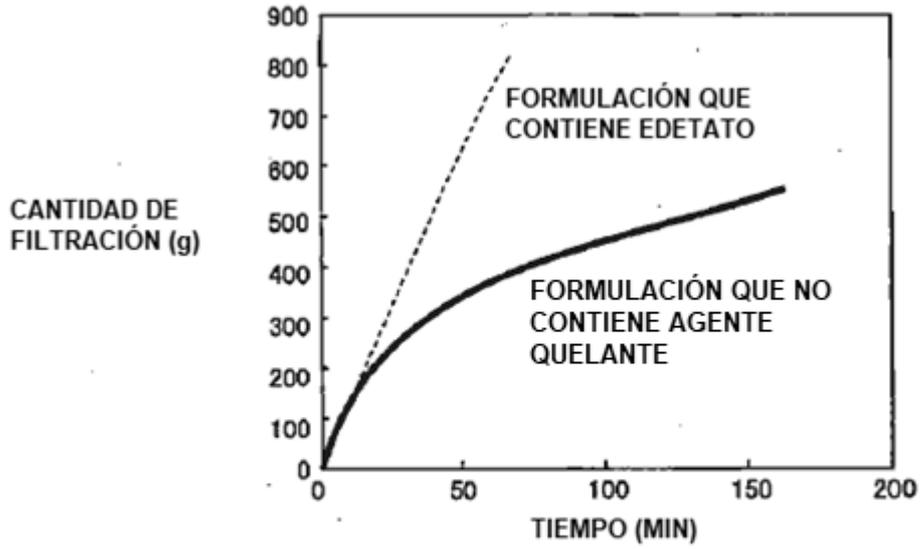


FIG.2

