



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 313**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01) **A61K 9/107** (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01) **A61K 47/38** (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01) **A61K 47/44** (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04818172 .1**

96 Fecha de presentación : **26.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1681059**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene prostaglandina.**

30 Prioridad: **07.11.2003 JP 2003-378196**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2009

73 Titular/es: **Senju Pharmaceutical Co., Ltd.**
5-8, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es: **Sakai, Yusuke y**
Ohtori, Akira

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 331 313 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene prostaglandina.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición oftalmológica que es una emulsión de aceite en agua que comprende un derivado de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, un aceite, un polímero soluble en agua y agua, así como a un método de supresión de la degradación de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ en la composición.

Antecedentes de la técnica

La prostaglandina es una sustancia fisiológicamente activa derivada de un ácido graso poliinsaturado, y tiene diferentes acciones farmacológica y fisiológicamente importantes con una cantidad muy pequeña, y por lo tanto se han sintetizado y desarrollado diferentes derivados de la misma para medicamentos. Por ejemplo, los derivados de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ son útiles como medicamento para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular, y ya se han desarrollado y comercializado algunos colirios. Sin embargo, con el fin de preparar una preparación acuosa de un derivado de prostaglandina, deben superarse algunos problemas ya que la prostaglandina y sus derivados son poco solubles en agua, y cuando se disuelven en agua se degradan fácilmente, y además se reduce el contenido de prostaglandina y su derivado debido a la adsorción en el envase.

Hasta ahora, se han descrito como una preparación líquida acuosa de prostaglandina o uno de sus derivados, por ejemplo, una composición obtenida por solubilización y estabilización de la prostaglandina por formación de un complejo con ciclodextrina eterizada (véase el documento de patente 1), una emulsión grasa de un análogo de PGE_1 estable (véase el documento de patente 2), una composición de prostaglandina que contiene un aceite de ricino polietoxilado (véase el documento de patente 3), una emulsión grasa de prostaglandina que contiene un aceite de oliva purificado, fosfolípido y agua, que puede administrarse por vía intravenosa (véase el documento de patente 4), y un colirio que contiene un derivado de prostaglandina en el que se mezclan un tensioactivo no iónico y/o un antioxidante (véase el documento de patente 5).

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público (JP-A) N° H01-221317 (correspondiente al documento EP330511).

Documento de patente 2: JP-A N° H07-10833.

Documento de patente 3: JP-A N° H11-500122 (correspondiente al documento WO97/029752).

Documento de patente 4: JP-A N° 2001-10958.

Documento de patente 5: JP-A N° 2002-161037 (correspondiente al documento EP1321144).

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición oftalmológica acuosa en la que se suprime la degradación de un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han estudiado la búsqueda de una forma de dosificación que puede prevenir la degradación de un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ en una composición acuosa oftalmológica que contiene un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$. Como resultado, han encontrado que una emulsión de aceite en agua obtenida mezclando un aceite, entre otros, triglicérido de ácido graso de cadena media y un polímero soluble en agua, puede proporcionar una composición oftalmológica en la que se ha suprimido notablemente la degradación del derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, y han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona las siguientes invenciones:

- (1) Una composición oftalmológica que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ seleccionado de latanoprost, unoprostone de isopropilo, travoprost y bimatoprost, un aceite seleccionado de un aceite animal o vegetal y/o triglicérido de ácido graso de cadena media, un polímero soluble en agua y agua.
- (2) La composición oftalmológica de acuerdo con (1), en la que el derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ es latanoprost.

- (3) La composición oftalmológica de acuerdo con (1), en la que el polímero soluble en agua es al menos un miembro seleccionado de un compuesto polivinílico, un compuesto de celulosa soluble en agua y un polisacárido.
- 5 (4) La composición oftalmológica de acuerdo con (3), en la que el compuesto polivinílico es poli(alcohol vinílico).
- (5) La composición oftalmológica de acuerdo con (1), en la que el triglicérido de ácido graso de cadena media es Miglyol.
- 10 (6) La composición oftalmológica de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en la que la composición oftalmológica es un colirio.
- (7) La composición oftalmológica de acuerdo con (6), que comprende latanoprost, Miglyol, poli(alcohol vinílico) y agua.
- 15 (8) Un método para suprimir la degradación de un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ seleccionado de latanoprost, unoprostone de isopropilo, travoprost y bimatoprost en una emulsión, que comprende mezclar dicho derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, un aceite seleccionado de un aceite animal o vegetal y/o triglicérido de ácido graso de cadena media, un polímero soluble en agua y agua para formar una emulsión de aceite en agua.
- 20 (9) El método de acuerdo con (8) para suprimir la degradación del latanoprost en una emulsión, que comprende mezclar latanoprost, Miglyol, poli(alcohol vinílico) y agua para formar una emulsión de aceite en agua.
- 25

Efecto de la invención

- 30 De acuerdo con la presente invención, se puede suprimir notablemente la degradación de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. Por lo tanto, se puede preparar y someter a uso una composición oftalmológica estable que incorpore la prostaglandina $F_{2\alpha}$.

35 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explicará con más detalle.

- 40 La composición oftalmológica de la presente invención es como se ha definido antes. Adoptando dicha forma de dosificación, se puede suprimir notablemente la degradación de un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$.

- 45 El derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ usado en la presente invención incluye una de sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales con una base orgánica, p. ej., un metal alcalino tal como sodio y potasio, un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio y una sal de amonio, y sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico y ácido succínico. Los ejemplos del éster farmacéuticamente aceptable incluyen ésteres de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

- 50 El derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ que se va a mezclar en la composición oftalmológica de la presente invención incluye latanoprost, unoprostone de isopropilo, travoprost y bimatoprost, y compuestos descritos en el documento JP-A N° 2002-161037 (documento de patente 5 mencionado anteriormente) y, entre otros, se prefiere el latanoprost. El derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ se puede mezclar en la composición oftalmológica de la presente invención con un límite inferior de 0,0001% (p/v), preferiblemente 0,001% (p/v), y un límite superior de aproximadamente 0,4% (p/v), preferiblemente 0,05% (p/v).
- 55

- El aceite usado en la presente invención es un triglicérido de ácido graso de cadena media, o un aceite animal o aceite vegetal que contiene el triglicérido de ácido graso como componente principal, o se pueden usar ambos. Entre ellos, se prefiere más el triglicérido de ácido graso de cadena media. El triglicérido de ácido graso de cadena media se refiere a un triglicérido de ácido graso saturado con un número de carbonos de 4 a 12, o una mezcla de los mismos, la mayor parte de la cual consiste en el triglicérido de ácido graso que tiene dicho número de carbonos. En la práctica, se puede usar un producto que contiene el triglicérido de ácido graso con un número de carbonos de 8 (ácido caprílico) o 10 (ácido cáprico) como componente principal obtenido hidrolizando una vez un aceite de palma o un aceite de pepita de palma, purificándolo y combinándolo de nuevo. Los ejemplos de productos (nombres comerciales) incluyen Miglyol (Mitsuba Boeki), Coconade (Kao), ODO (Nisshin Oillio), Panasate (Nippon Oil & Fats Co., Ltd), TCG-M (Higher Alcohol Industry) y Actor (Riken Vitamin) y, entre otros, se prefiere el Miglyol. Entre los productos Miglyol, se prefieren particularmente Miglyol 812 y 810. Los ejemplos del aceite animal o vegetal incluyen un aceite de ricino, un aceite de soja, un aceite de cacahuete, un aceite de semilla de algodón, un aceite
- 60
- 65

ES 2 331 313 T3

de oliva, un aceite de sésamo, un aceite de camelia, un aceite de girasol, un aceite de coco, un aceite de palma, un aceite de pepita de palma, un aceite de cacahuete, un aceite de tung, un aceite de colza, un aceite de maíz, sebo de vaca, y grasa animal que contiene triglicérido de ácido graso que tiene un número de carbonos de 4 a 24 tal como el ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido ricinoleico. Estos aceites se pueden usar solos o en combinaciones de 2 o más según sea adecuado.

La cantidad del aceite que se va a mezclar en la composición oftalmológica de la presente invención se puede determinar de forma adecuada dependiendo de la cantidad de derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ siempre que se forme una emulsión de aceite en agua, y el límite inferior es 0,005% en p/v, preferiblemente 0,1% en p/v, y el límite superior es 20% en p/v, preferiblemente 5% en p/v.

En la composición oftalmológica de la presente invención, se usa un polímero soluble en agua como emulsionante. Además de este polímero soluble en agua, como emulsionante, la composición se puede usar adecuadamente por combinación con un fosfolípido tal como lecitina de yema de huevo, o un tensioactivo.

La solubilidad en agua, en el polímero soluble en agua, significa que se puede disolver 1 g o más del compuesto polimérico en 100 g de agua a 20°C. Los ejemplos del polímero soluble en agua incluyen compuestos de celulosa solubles en agua tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa sódica, compuestos polivinílicos tales como poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, y polisacáridos tales como ácido algínico, goma de xantano, carragenano y chitosán, preferiblemente poli(alcohol vinílico) e hidroxipropilmetilcelulosa, lo más preferiblemente poli(alcohol vinílico). Como poli(alcohol vinílico) se puede usar tanto la entidad parcialmente saponificada como una entidad completamente saponificada. Estos compuestos poliméricos solubles en agua se pueden usar solos o en combinaciones de 2 o más de ellos de forma adecuada.

La cantidad del polímero soluble en agua que se va a mezclar en la composición oftalmológica de la presente invención se puede determinar de forma adecuada dependiendo de la cantidad del aceite que se va a mezclar, siempre que se forme una emulsión de aceite en agua, y el límite inferior es 0,001% (p/v), preferiblemente 0,1% (p/v), y el límite superior es 20% (p/v), preferiblemente 5% (p/v).

Además, se pueden mezclar de forma adecuada diferentes aditivos tales como tampones, isotónicos, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes quelantes, espesantes, y agentes de ajuste del pH, en la composición oftalmológica de la presente invención.

Los ejemplos de tampones incluyen ácido bórico o una de sus sales (bórax, etc.), ácido cítrico o una de sus sales (citrato sódico etc.), ácido tartárico o una de sus sales (tartrato sódico etc.), ácido glucónico o una de sus sales (gluconato sódico etc.), ácido acético o una de sus sales (acetato sódico, etc.), ácido fosfórico o una de sus sales (monohidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, etc.), diferentes aminoácidos tales como ácido glutámico y ácido epsilon-aminocaproico, y tampones de Tris, y una combinación de los mismos.

Los ejemplos de isotónicos incluyen sorbitol, glucosa, manitol, glicerina, propilenglicol, cloruro sódico y cloruro potásico.

Los ejemplos de conservantes incluyen ácido p-oxibenzoico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, ácido sórbico o una de sus sales, gluconato de clorhexidina, deshidroacetato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, hidrocloreto de alquildiaminoetilglicina, y clorobutanol.

Los ejemplos de solubilizantes incluyen polivinilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 60 y ácido esteárico polioxilo 40.

Los ejemplos de los estabilizantes incluyen edetato sódico, tiosulfato sódico, ácido ascórbico, ciclodextrina, ácido fosfórico condensado o una de sus sales, sulfito, ácido cítrico o una de sus sales, y dibutilhidroxitolueno, y similares.

Los ejemplos de los agentes quelantes incluyen edetato sódico, citrato sódico y ácido fosfórico condensado o una de sus sales (fosfato sódico condensado) y similares.

Los ejemplos de los espesantes incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, condroitín-sulfato sódico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol, etc.

Los ejemplos de los agentes de ajuste del pH incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, ácido bórico o una de sus sales (bórax), ácido clorhídrico, ácido cítrico o una de sus sales (citrato sódico, dihidrogenocitrato sódico, etc.), ácido fosfórico o una de sus sales (hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato potásico, etc.), ácido acético o una de sus sales (acetato sódico, acetato amónico etc.), y ácido tartárico o una de sus sales (tartrato sódico, etc.), y similares.

ES 2 331 313 T3

El diámetro medio de las partículas de aceite de la composición oftalmológica de la presente invención es preferiblemente de 0,0001 a 5 μm , más preferiblemente de 0,001 a 1 μm , en particular preferiblemente de 0,01 a 1 μm . El diámetro medio se puede medir usando un aparato de medición de la distribución del tamaño de partículas.

5 El pH de la composición oftalmológica de la presente invención se ajusta de 3 a 10, preferiblemente de 5 a 8.

La composición oftalmológica de la presente invención se puede administrar por vía sistémica en una forma de dosificación inyectable, y también se puede usar como un colirio que se administra de forma local. Puesto que se suprime notablemente la degradación del derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, la composición oftalmológica de la presente
10 invención es útil, en particular, para un colirio que habitualmente se usa de forma continua durante un determinado periodo de tiempo después de romper el sellado.

La composición oftalmológica que contiene el derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ de la presente invención, se puede proporcionar por un método convencional para preparar una emulsión de aceite en agua. Como método preferido se
15 puede ilustrar el siguiente. Es decir, la composición se prepara por adición de un emulsionante y, si es necesario, los aditivos antes mencionados al agua, adición de un aceite en el que está disuelto el derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ para obtener una emulsión, y ajuste a pH de 3 a 10 usando un agente de ajuste del pH. Para realizar la emulsión de forma uniforme, se pueden usar los medios conocidos tales como una mezcladora, un homogeneizador, una homomezcladora, un microfluidizador, y un homogeneizador de alta presión.
20

Ejemplos

La presente invención se explicará a continuación más específicamente mediante ejemplos de ensayo y ejemplos
25 de preparación, pero estos son simplemente ilustrativos.

Ejemplo de ensayo 1

30 *Estabilidad del latanoprost en aceite*

Método de ensayo

Como aceites se usaron un aceite de oliva, un aceite de semilla de algodón, un aceite de cacahuete, un aceite de
35 colza, un aceite de soja, un aceite de tung y Miglyol 812. Se pesaron 5 mg de latanoprost ((Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptanoato de isopropilo), y se añadieron 1000 mg de cada uno de los aceites a cada latanoprost. La mezcla se agitó durante 30 minutos con un agitador magnético de modo que el latanoprost se disolvió, para preparar aproximadamente 1000 mg de una disolución en aceite de latanoprost (5 mg/g). Después de observarse la disolución a simple vista, se tomó una muestra de la disolución en aceite de
40 latanoprost, y se midió el contenido de latanoprost por un método de HPLC (día 0). Se dispensaron 500 μl de cada una de estas disoluciones de latanoprost en un frasco de muestras de vidrio, y se almacenaron a 60°C u 80°C durante 7 días. El séptimo día, se tomó una muestra, se midió el contenido de latanoprost y se calculó la proporción que quedaba por una relación con respecto al valor medido el día 0. Cada toma de muestra se realizó pesando una cantidad constante de una disolución en aceite de latanoprost, se diluyó con tetrahidrofurano y la siguiente fase móvil A, y se suministró
45 para la medición por HPLC.

Condiciones del análisis por HPLC: se usó una columna Waters Extera RP_{18} , 5 μm , ϕ 4,6x150 mm. Como fase móvil A, se usó una mezcla de acetonitrilo : disolución acuosa de 1-octanosulfonato sódico 10 mM (pH 3,5) = 35:65, y como fase móvil B, se usó una mezcla de acetonitrilo : disolución acuosa de 1-octanosulfonato sódico 10 mM (pH
50 3,5) = 10:90. El volumen de inyección era 50 μl y se usó como detector un espectrofotómetro de ultravioleta (longitud de onda de medición: 210 nm). La temperatura de la columna se mantuvo a aproximadamente 25°C. El análisis se realizó haciendo pasar la fase móvil A durante 30 minutos, y después haciendo pasar la fase móvil B durante 5 minutos para lavar la columna, y la fase móvil A durante 7 minutos para equilibrarla. El caudal de la fase móvil era 1,5 ml/min.
55

Resultados del ensayo

En la Tabla 1 se muestra la proporción de latanoprost que queda (%) en cada aceite.
60
65

ES 2 331 313 T3

TABLA 1

Proporción de latanoprost que queda (%) en aceite

	7 días	
	60°C	80°C
Aceite de oliva	103,6	78,4
Aceite de semilla de algodón	105,9	67,3
Aceite de cacahuete	103,9	90,2
Aceite de colza	104,2	70,5
Aceite de soja	111,1	82,4
Aceite de tung	93,3	42,7
Miglyol 812	105,5	104,4

Se aprecia a partir de estos resultados del ensayo que el latanoprost disuelto en el aceite era estable a 60°C en la mayoría de los aceites aunque se calentara. A 80°C el latanoprost era particularmente estable en Miglyol 812.

Ejemplo de ensayo 2

Estabilidad de la emulsión de aceite en agua que contiene latanoprost

A la mezcla de 0,01 g de latanoprost, 2,0 g de Miglyol 812, 4,0 g de Gosenol EG05 (nombre comercial, poli (alcohol vínlico) parcialmente saponificado, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), 5,2 g de glicerina concentrada (contenido de glicerina: 98% en peso o más), se añadió una cantidad adecuada de agua purificada para alcanzar 100 ml en total.

Así pues, primero se calentó una parte de agua purificada a aproximadamente 70°C, se añadieron Gosenol y glicerina concentrada para disolverlos y se obtuvo una disolución acuosa. Por separado, se disolvió latanoprost en Miglyol 812 para preparar una disolución aceitosa. Después, la disolución aceitosa se añadió gradualmente a la disolución acuosa mientras se agitaba con una homomezcladora (ROBO MICS, Tokyo Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.), para realizar una emulsión gruesa (8000 rpm, 15 min), y se añadió agua purificada estéril a la emulsión gruesa para preparar una cantidad predeterminada de la emulsión. Esta emulsión gruesa se emulsionó finamente (1500 kgf/cm², 10 pasadas) con un microfluidizador (M-110EH, Microfluidics Corporation) para obtener una emulsión de latanoprost al 0,01% (un líquido madre).

Esta emulsión de latanoprost al 0,01% se diluyó aproximadamente 2 veces con los siguientes tampones que tenían un pH de 5, 6 ó 7, respectivamente. Los pH de las emulsiones respectivas se ajustaron a los mismos pH de los tampones originales con NaOH y/o HCl. Por lo tanto, se prepararon 6 tipos de emulsiones de latanoprost que tenían la concentración final de 0,005% (Formulaciones 1 a 6).

Formulación 1: tampón de ácido ϵ -aminocaproico (pH 5)

Formulación 2: tampón de acetato sódico al 0,2% (pH 5)

Formulación 3: tampón de acetato sódico al 0,2% (pH 6)

Formulación 4: tampón de fosfato al 0,2% (pH 6)

Formulación 5: tampón de fosfato al 0,2% (pH 7)

Formulación 6: tampón de borato al 0,2% (pH 7).

Se introdujeron 2 ml de cada formulación en cada una de una ampolla de vidrio ámbar de 2 ml, y se almacenaron a 4°C o 60°C durante 4 semanas protegidas de la luz. Se tomó una muestra de la muestra almacenada cada semana y se midió el contenido de latanoprost por un método de HPLC en las mismas condiciones que para el ejemplo de ensayo 1. Se sometió cada muestra a medición cuando estaba sin dilución. Como formación de control de comparación, se

ES 2 331 313 T3

almacenó colirio Xalatan (nombre comercial, que contenía latanoprost al 0,005%, pH de 6,5 a 6,9, fabricado por Pharmacia, Lote nº PT480) en las mismas condiciones de almacenamiento y se midió el contenido de latanoprost.

Resultados del ensayo

En la tabla 2 se muestra la proporción de latanoprost que queda en cada formulación:

$$\% = (\text{cantidad que queda a } 60^{\circ}\text{C} / \text{cantidad que queda a } 4^{\circ}\text{C}) \times 100$$

TABLA 2

	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas
Formulación 1	97,8	100,6	99,5	98,3
Formulación 2	103,5	99,4	99,7	100,4
Formulación 3	99,3	98,9	99,1	100,7
Formulación 4	100,3	99,4	96,8	98,2
Formulación 5	99,9	93,9	98,7	102,8
Formulación 6	99,0	101,1	100,3	99,2
Xalatan	94,4	94,2	86,5	76,4

Todas las proporciones de latanoprost que quedaba en las formulaciones 1 a 6 que se habían almacenado a 60°C durante 4 semanas, eran mayores que las de Xalatan, y se mostró que el latanoprost es estable en estas formulaciones.

Como es evidente a partir de los resultados de ensayo anteriores, se demostró que una emulsión de aceite en agua de formulación de latanoprost junto con un triglicérido de ácido graso de cadena media y un polímero soluble en agua, suprimía notablemente la degradación del latanoprost.

A continuación se mostrarán ejemplos de preparación de la emulsión de aceite en agua que contiene el derivado de prostaglandina F_{2α} de la presente invención.

Ejemplo de preparación 1

Colirio

Latanoprost	0,01 g
Glicerina concentrada	2,4 g
Poli(alcohol vinílico)	2 g
Acetato sódico	0,1 g
Edetato sódico	0,01 g
Disolución de gluconato de clorhexidina (al 20% p/v)	0,025 ml
Miglyol 812	1 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	7,0

De acuerdo con la formulación anterior, se dispersaron la glicerina concentrada y el poli(alcohol vinílico) en una disolución acuosa de acetato sódico, la dispersión se calentó y se disolvió mientras se agitaba enérgicamente con una

ES 2 331 313 T3

homomezcladora, y se añadió el Miglyol en el que se había disuelto el latanoprost para preparar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron el edetato sódico y una disolución de gluconato de clorhexidina, y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH. Después de añadir agua purificada para preparar un volumen predeterminado, la emulsión se esterilizó por filtración para preparar un colirio.

Ejemplo de preparación 2

Colirio

Latanoprost	0,005 g
Glicerina concentrada	2,4 g
Ácido bórico	1,6 g
Edetato sódico	0,01 g
Ácido sórbico	0,2 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,9 g
Miglyol 812	0,6 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	7,0

De acuerdo con la formulación anterior, se dispersaron gradualmente la glicerina concentrada y la hidroxipropilmetilcelulosa en una disolución acuosa de ácido bórico, la dispersión se calentó y se disolvió mientras se agitaba enérgicamente con una homomezcladora, y después se añadió el Miglyol en el que se había disuelto el latanoprost para preparar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron el edetato sódico y el ácido sórbico, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH. Después de añadir agua purificada para preparar un volumen predeterminado, la emulsión se esterilizó por filtración para preparar un colirio.

Ejemplo de preparación 3

Colirio

Latanoprost	0,005 g
Glicerina concentrada	2,4 g
Acetato sódico	0,1 g
Edetato sódico	0,01 g
Ácido sórbico	0,2 g
Goma de xantano	0,9 g
Aceite de cacahuete	0,6 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	6,0

De acuerdo con la formulación anterior, se dispersaron gradualmente la glicerina concentrada y la goma de xantano en una disolución acuosa de acetato de sodio, la dispersión se calentó y se disolvió mientras se agitaba enérgicamente con una homomezcladora, y después se añadió el aceite de cacahuete en el que se había disuelto el latanoprost para preparar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron el edetato sódico y el ácido sórbico, y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH. Después de añadir agua purificada para preparar un volumen predeterminado, la emulsión se esterilizó por filtración para preparar un colirio.

ES 2 331 313 T3

Ejemplo de preparación 4

	Unoprostona de isopropilo	0,12 g
5	Glicerina concentrada	2,4 g
	Poli(alcohol vinílico)	2,0 g
	Acetato sódico	0,1 g
10	Edetato sódico	0,01 g
	Disolución de gluconato de clorhexidina (al 20% p/v)	0,025 ml
15	Miglyol 812	1,0 g
	Ácido clorhídrico	c.s.
	Agua purificada	hasta 100 ml
20	pH	6,0

De acuerdo con la formulación anterior, se dispersaron la glicerina concentrada y el poli(alcohol vinílico) en una disolución acuosa de acetato sódico, la dispersión se calentó y se disolvió mientras se agitaba enérgicamente con una homomezcladora. Después se añadió el Miglyol en el que se había disuelto la unoprostona de isopropilo para preparar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron el edetato sódico y una disolución de gluconato de clorhexidina. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH y se añadió agua purificada para preparar un volumen predeterminado, y la emulsión se esterilizó por filtración para preparar un colirio.

Ejemplo de preparación 5

	Unoprostona de isopropilo	0,12 g
35	Glicerina concentrada	2,4 g
	Poli(alcohol vinílico)	2,0 g
	Polisorbato 80	2,0 g
40	Acetato sódico	0,1 g
	Edetato sódico	0,01 g
45	Ácido sórbico	0,2 g
	Miglyol 812	5,0 g
	Ácido clorhídrico	c.s.
50	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	6,5

De acuerdo con la formulación anterior, se dispersaron la glicerina concentrada, el polisorbato 80 y el poli(alcohol vinílico) en una disolución acuosa de acetato sódico, y la dispersión se calentó y se disolvió mientras se agitaba enérgicamente con una homomezcladora. Después se añadió la unoprostona de isopropilo disuelta en Miglyol para preparar una emulsión. La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron el edetato sódico y el ácido sórbico. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH, la emulsión se midió y se esterilizó por filtración para preparar un colirio.

Aplicabilidad industrial

La presente invención puede proporcionar una composición oftalmológica estable que contiene un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, por ejemplo, un colirio que se aplica para el glaucoma o la hipertensión ocular.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición oftalmológica que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ seleccionado de latanoprost, unoprostona de isopropilo, travoprost y bimatoprost, un aceite seleccionado de un aceite animal o vegetal y/o triglicérido de ácido graso de cadena media, un polímero soluble en agua y agua.

10 2. La composición oftalmológica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ es latanoprost.

15 3. La composición oftalmológica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua es al menos un miembro seleccionado de un compuesto polivinílico, un compuesto de celulosa soluble en agua y un polisacárido.

20 4. La composición oftalmológica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el compuesto polivinílico es poli (alcohol vinílico).

25 5. La composición oftalmológica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición oftalmológica es un colirio.

30 6. Un método para suprimir la degradación de un derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$ seleccionado de latanoprost, unoprostona de isopropilo, travoprost y bimatoprost en una emulsión, que comprende mezclar dicho derivado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, un aceite seleccionado de un aceite animal o vegetal y/o triglicérido de ácido graso de cadena media, un polímero soluble en agua y agua para formar una emulsión de aceite en agua.

35

40

45

50

55

60

65