



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 550**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01932087 .8**

96 Fecha de presentación : **16.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1283042**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.02.2003**

54 Título: **Preparación líquida acuosa de pranoprofeno.**

30 Prioridad: **17.05.2000 JP 2000-145640**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

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

72 Inventor/es: **Nakayama, Hisayuki y**
Nemoto, Fukiko

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 550 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

Preparación líquida acuosa de pranoprofeno.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un fármaco sulfa. Además de ello, la presente invención se refiere a un método para preparar pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, estable respecto a la luz en una solución acuosa, que comprende añadir un fármaco sulfa.

Antecedentes de la técnica

El pranoprofeno (nombre químico: ácido α -metil-5H-[1]benzopirano[2,3-b]piridino-7-acético) es un agente anti-inflamatorio no esteroideal útil para enfermedades inflamatorias en zonas oculares externas y segmentos anteriores del ojo, como conjuntivitis, queratitis, blefaritis y similares. Sin embargo, el pranoprofeno está asociado con un problema, ya que es inestable respecto a la luz en una solución acuosa. Como un método para mejorar la estabilidad en la luz del pranoprofeno en una solución acuosa, solo hay un método conocido que incluye el uso simultáneo de un antioxidante, como dibutilhidroxitolueno y similares, en una solución acuosa de pranoprofeno en presencia de un tensioactivo no iónico (Patente Japonesa N° 3021312).

Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una solución acuosa estabilizada que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente del mismo. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, estable respecto a la luz en una solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Como consecuencia de estudios intensivos realizados por los presentes inventores en un intento de conseguir los objetos anteriormente mencionados, se ha encontrado que los objetos se pueden conseguir añadiendo un fármaco sulfa a una solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, lo que dio lugar a la compleción de la presente invención. Según la presente invención, el fármaco sulfa está representado por un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido.

Consecuentemente, la presente invención se refiere a lo siguiente.

(1) Una solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido.

(2) La solución acuosa según el apartado (1) anteriormente mencionado, en el que el pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo está contenido a una concentración de pranoprofeno de 0,01-2,0% p/v y el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido a una concentración de 2,0-4,0% p/v.

(3) La solución acuosa según el apartado (1) anteriormente mencionado, en la que el agente bacteriostático farmacéutico que contiene un grupo sulfonilamido es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfisoxazol, sulfisomidina y sus sales farmacológicamente aceptables.

(4) La solución acuosa según el apartado (1) anteriormente mencionado, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es sulfametoxazol o una sal de sodio del mismo.

(5) La solución acuosa según el apartado (1) anteriormente mencionado, que es una gota ocular.

(6) Un método para preparar pranoprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estable respecto a la luz en una solución acuosa, que comprende añadir un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido a la solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(7) El método según el apartado(6) anteriormente mencionado, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido es añadido a una concentración de 2,0-4,0% p/v a la solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a una concentración de pranoprofeno de 0,01-2,0% p/v.

(8) El método según el apartado (6) anteriormente mencionado, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfisoxazol, sulfisomidina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(9) El método según el apartado (6) anteriormente mencionado, en el que el agente bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido o el fármaco sulfa es sulfametoxazol o una sal de sodio del mismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método para preparar pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, estable respecto a la luz en una solución acuosa, que comprende añadir dicho fármaco sulfa a la solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y una solución acuosa estabilizada mediante este método.

En la presente invención, la sal farmacológicamente aceptable de pranoprofeno está ilustrada, pero sin limitación, por sales metálicas como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de aluminio y similares y sales con una base orgánica como trietilamina, dietilamina, morfolina, piperazina y similares.

En la presente invención, el contenido de pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como pranoprofeno es generalmente de 0,01-2,0% p/v, preferentemente 0,05-1,0% p/v.

En la presente invención, el “fármaco sulfa” significa un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido que está ilustrado, pero sin limitación por sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfametizol, sulfisomidina, sus sales farmacológicamente aceptables y similares. Ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable incluyen sales metálicas monovalentes como sal de sodio y sal de potasio. Son particularmente preferidas sulfametoxazol y una sal de sodio del mismo. El fármaco sulfa es usado a una concentración generalmente de 2,0-4,0% p/v en la presente invención.

La solución acuosa de la presente invención puede contener, aparte de los ingredientes activos anteriormente mencionados, antiflogísticos como glicirricinato de dipotasio, alantoína, ácido ε -aminocaproico y similares, vitaminas como flavina-adenina-dinucleótido de sodio, cianocobalamina, hidrocloreto de piridoxina, acetato de tocoferol y similares, aminoácidos como ácido aspártico, ácido aminoetilsulfónico y similares y agentes anticolinesterasa como metilsulfato de neostigmina y similares, en la medida necesaria.

La solución acuosa de la presente invención puede contener aditivos como un tamponante, un agente de isotonicidad, adyuvantes de disolución, conservantes, una base viscosa, un agente quelante y un refrigerante, en la medida apropiada.

Ejemplos del tampón incluyen tampón de fosfato, tampón de borato, tampón de citrato, tampón de tartrato, tampón de acetato, aminoácido y similares.

Ejemplos del agente de isotonicidad incluyen sacáridos como sorbitol, glucosa, manitol y similares, alcoholes polihidroxilados como glicerina, propilenglicol y similares, sales como cloruro de sodio y similares, ácido bórico y similares.

Ejemplos de los adyuvantes de disolución incluyen tensioactivos no iónicos como polioxietileno-monooleato de sorbitán, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, tiloxapol, Pluronic y similares, alcoholes polihidroxilados como glicerina, macrogol y similares, y similares.

Ejemplos del conservante incluyen sales de amonio cuaternario como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio y similares, ésteres de ácido parahidroxibenzoico como parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo y similares, alcohol bencílico, ácido sórbico, timerosal, clorobutanol, deshidroacetato de sodio y similares.

Ejemplos de la base viscosa incluyen polímeros solubles en agua como polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) y similares, celulosas como hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y similares, y similares.

Ejemplos del agente quelante incluyen edetato de sodio, ácido cítrico y similares y ejemplos del refrigerante incluyen l-mentol, borneol, alcanfor, aceite de eucalipto y similares.

El pH de la solución acuosa de la presente invención se ajusta generalmente a 6,0-9,0, preferentemente 7,0-8,5.

La solución acuosa de la presente invención puede ser producida según un método de preparación conocido por sí mismo, y puede ser producida según un método descrito, por ejemplo, en “The Japanese Pharmacopeia”, décimo tercera edición, normas generales para preparaciones, líquidos y soluciones, inyecciones y soluciones oftálmicas.

Cuando la solución acuosa de la presente invención es usada como una gota ocular, puede ser aplicada para tracoma, queratoconjuntivitis (conjuntivitis aguda provocada por bacterias o virus), orzuelo, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, úlcera corneal, dacriocistitis y similares. Su dosificación en el caso de una gota ocular de la presente invención, que contiene sulfametoxazol en una proporción de 4,0% p/v y pranoprofeno en una proporción de 0,05% p/v puede ser 3-6 veces de instilación diaria de la gota ocular (1-2 gotas por instilación). La frecuencia de la instilación puede ser aumentada o disminuida apropiadamente dependiendo del grado del síntoma.

ES 2 310 550 T3

Ejemplos

La presente invención se describe más en detalle en lo que sigue por medio de Ejemplos Experimentales y Ejemplos.

Ejemplo Experimental

Ensayo de estabilidad en la luz de pranoprofeno

Método experimental

Se prepararon soluciones acuosas A y B que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 1 y se introdujeron en recipientes de poli(tereftalato de etileno) transparentes de 15 ml. Usando un medidor de la decoloración de larga duración de xenón (FAL-25AX-Ec, fabricado por la empresa SUGA TEST INSTRUMENTS Co., Ltd.), se midió el contenido de pranoprofeno después de una exposición a la luz bajo las siguientes condiciones, mediante un método de HPLC. Un recipiente de poli(tereftalato de etileno) transparente protegido de la luz fue expuesto a la luz de la misma manera y se midió un contenido de pranoprofeno, que se usó como testigo.

Dosis: 205 W/cm²

Tiempo de exposición: 2 horas

TABLA 1

	A	B
Pranoprofeno	0,05 g	0,05 g
Sulfametoxazol	4,0 g	-
hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml	hasta 100 ml
pH	8,3	8,3

Resultados del ensayo

Los contenidos de pranoprofeno después de una exposición a la luz se muestran en la Tabla 2. La relación residual de pranoprofeno en la formulación A que contiene sulfametoxazol era de 98,4% para el recipiente no protegido contra la luz y de 98,8% para el recipiente protegido contra la luz. Por el contrario, la relación residual de pranoprofeno en la formulación B sin sulfametoxazol era de 64,0% para el recipiente no protegido contra la luz y de 100,2% para el recipiente protegido contra la luz. Los resultados indican que la adición de sulfametoxazol a una solución acuosa de pranoprofeno mejoró la estabilidad del pranoprofeno bajo condiciones de exposición a la luz.

TABLA 2

Formulación	Condiciones de conservación	Propiedad	Relación residual (%)
A	Sin protección de la luz	clara	98,4
	Con protección de la luz	clara	98,8
B	Sin protección de la luz	nebulosa	64,0
	Con protección de la luz	clara	100,2

ES 2 310 550 T3

Ejemplo 1

Se preparó una solución acuosa para gotas oculares mediante un método convencional, según la siguiente formulación.

5	Pranoprofeno	0,05 g
	Sulfametoxazol	4,0 g
10	Edetato de sodio	0,001 g
	Hidróxido de sodio	c.s.
15	Agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml
	pH	8,3

20 Ejemplo 2

Se preparó una solución acuosa para gotas oculares mediante un método convencional, según la siguiente formulación.

25	Pranoprofeno	0,05 g
	Sulfametoxazol	4,0 g
30	Glicirricinato de dipotasio	0,1 g
	Edetato de sodio	0,001 g
	Hidróxido de sodio	c.s.
35	Agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml
	pH	8,3

40

Ejemplo 3

Se preparó una solución acuosa para gotas oculares mediante un método convencional, según la siguiente formulación.

45	Pranoprofeno	0,05 g
	Sulfisoxazol	4,0 g
50	Edetato de sodio	0,001 g
	Hidróxido de sodio	c.s.
55	Agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml
	pH	8,0

60

65

ES 2 310 550 T3

Ejemplo 4

Se preparó una solución acuosa para gotas oculares mediante un método convencional, según la siguiente formulación.

5	Sal de sodio de pranoprofeno	0,055 g
	Sulfametoxazol	4,0 g
10	Edetato de sodio	0,001 g
	Hidróxido de sodio	c.s.
15	Agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml
	pH	8,3

20 Ejemplo 5

Se preparó una solución acuosa para gotas oculares mediante un método convencional, según la siguiente formulación.

25	Pranoprofeno	0,05 g
	Sulfametoxazol	4,0 g
30	Edetato de sodio	0,001 g
	Sorbato de sodio	0,1 g
	Hidróxido de sodio	c.s.
35	Agua purificada y esterilizada	hasta 100 ml
	pH	8,3

40 **Aplicación industrial**

Añadiendo un fármaco sulfa a una solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable según la presente invención, se puede mejorar la estabilidad en la luz de pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable en una solución acuosa, haciendo posible así la preparación de una solución acuosa estable de pranoprofeno.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa, que comprende pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido.

2. La solución acuosa según la reivindicación 1, en la que el pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo está contenido a una concentración de pranoprofeno de 0,01-2,0% p/v y el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido a una concentración de 2,0-4,0% p/v.

3. La solución acuosa según la reivindicación 1, en la que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfisoxazol, sulfisomidina y sus sales farmacológicamente aceptables.

4. La solución acuosa según la reivindicación 1, en la que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es sulfametoxazol o una sal de sodio del mismo.

5. La solución acuosa según la reivindicación 1, que es una gota ocular.

6. Un método para preparar pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo estable respecto a la luz en una solución acuosa, que comprende añadir un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido a la solución acuosa que contiene pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

7. El método según la reivindicación 6, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es añadido a una concentración de 2,0-4,0% p/v a la solución acuosa que comprende pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a una concentración de pranoprofeno de 0,01-2,0% p/v.

8. El método según la reivindicación 6, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfisoxazol, sulfisomidina y sus sales farmacológicamente aceptables.

9. El método según la reivindicación 6, en el que el agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfonilamido es sulfametoxazol o una sal de sodio del mismo.

10. Uso de un agente farmacéutico bacteriostático que contiene un grupo sulfanilamido, para preparar pranoprofeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, estable respecto a la luz en una solución acuosa.