



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007128318/15**, **26.12.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:
24.12.2004 JP 2004-374009

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2009**

(45) Опубликовано: **20.06.2010** Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **JP 2002-161037 A**, **04.06.2002**. **JP 2002-
520368 A**, **09.07.2002**. **JP 2003-138074 A**,
14.05.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **24.07.2007**

(86) Заявка РСТ:
JP 2005/023704 (26.12.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/068266 (29.06.2006)

Адрес для переписки:
**103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.Ю.Соболеву**

(72) Автор(ы):

**КИМУРА Акио (JP),
ЯМАДА Хироки (JP),
КАДО Такехиро (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

**САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД (JP)**

(54) ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОИЗВОДНОЕ ПРОСТАГЛАНДИНА F2 АЛЬФА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение обеспечивает полимерный контейнер, в котором может храниться жидкий водный препарат, включающий производное простагландина F2a, имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора. Полимерный контейнер изготовлен из сополимера пропилена/этилена, в котором

соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5. Жидкий водный препарат, включающий указанное производное простагландина F2a, может стабильно храниться в указанном полимерном контейнере в течение длительного периода времени. 4 з.п. ф-лы, 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61J 1/05** (2006.01)**A61P 27/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007128318/15, 26.12.2005**(24) Effective date for property rights:
26.12.2005(30) Priority:
24.12.2004 JP 2004-374009(43) Application published: **27.01.2009**(45) Date of publication: **20.06.2010 Bull. 17**(85) Commencement of national phase: **24.07.2007**(86) PCT application:
JP 2005/023704 (26.12.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/068266 (29.06.2006)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.Ju.Sobolevu**

(72) Inventor(s):

**KIMURA Akio (JP),
JaMADA Khirosi (JP),
KADO Takekhiro (JP)**

(73) Proprietor(s):

SANTEN FARMAS'JuTIKAL KO., LTD (JP)**(54) PROSTAGLANDIN F2 α DERIVATE INCLUDING PRODUCT**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention belongs to polymeric container for storage of prostaglandin F2 α derivate aqueous preparation. Derivate has at least one fluor atom in its molecule. Polymeric container is made of propylene/ethylene copolymer in which

propylene/ethylene ratio varies from 94.0/6.0 to 99.5/0.5. This container provides long time storage of prostaglandin F2 α derivate liquid aqueous solution.

EFFECT: long time storable in aforementioned polymeric container product is offered.

5 cl, 1 dwg, 1 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к продукту, содержащему производное простагландина F2 α , в котором водный жидкий препарат, включающий производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, хранится в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент), в соответствии с чем ингибируется уменьшение содержания производного простагландина F2 α в водном жидком препарате.

Уровень техники

Известно, что производное простагландина F2 α , имеющее в молекуле один или два атома фтора, применяется в качестве терапевтического агента при глаукоме и повышенном внутриглазном давлении (JP-A-10-251225 и JP-A-11-71344). Однако такое производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, обычно плохо растворимо в воде и обладает способностью легко адсорбироваться на контейнере. Таким образом, существует необходимость в улучшении растворимости в воде и в решении проблемы адсорбции на контейнере.

JP-A-2002-161037 описывает изобретение, улучшающее растворимость производного простагландина в воде и снижающее его способность адсорбироваться на полимерном контейнере путем добавления в водный жидкий препарат неионного сурфактанта, такого как полисорбат 80, однако сам полимерный контейнер для хранения водного жидкого препарата не был исследован. С другой стороны, JP-T-2002-520368 описывает, что водная композиция простагландина, включающая простагландин и сурфактант, более стабильна, когда хранится в пропиленовом полимерном контейнере с изотактической структурой или с синдиотактической структурой, чем при хранении в полиэтиленовом полимерном контейнере, и в связи с этим может быть заингибировано уменьшение его конечного соотношения.

Однако в отношении материала полимерного контейнера нет сообщения о том, что исследована стабилизация производного простагландина путем изменения соотношения соответствующих мономерных компонентов сополимера пропилен/этилен.

Раскрытие изобретения

Задачи, которые должны быть решены

Важная цель - обеспечение полимерного контейнера, в котором водный жидкий препарат, включающий производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, может стабильно храниться в течение длительного периода времени.

Средства для решения задач

Изобретатели исследовали ингибирование уменьшения содержания производного простагландина F2 α , имеющего в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, путем хранения водного жидкого препарата в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилен/этилен, имеющего разные соотношения мономерных компонентов. В результате они неожиданно обнаружили, что уменьшение содержания производного простагландина может быть значительно снижено в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера, имеющего специфическое соотношение компонентов, и таким образом было сделано настоящее изобретение.

Настоящее изобретение относится к:

(1) продукту, содержащему производное простагландина F2 α , в котором водный жидкий препарат, включающий производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, хранится в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение

пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент), посредством чего заингибировано уменьшение содержания производного простагландина F2 α в водном жидком препарате;

(2) продукту, содержащему производное простагландина F2 α в соответствии с указанным выше (1), в котором производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, является производным дифтор-простагландина F2 α ;

(3) продукту, содержащему производное простагландина F2 α , в соответствии с указанным выше (1), характеризующемуся тем, что в водном жидком препарате содержится неионный сурфактант;

(4) продукту, содержащему производное простагландина F2 α , в соответствии с указанным выше (3), в котором неионный сурфактант является полисорбатом 80;

(5) продукту, содержащему производное простагландина F2 α , в соответствии с любым из указанного выше в пунктах от (1) до (4), в котором жидкий водный препарат является глазными каплями;

(6) способу ингибирования уменьшения содержания производного простагландина F2 α , имеющего в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, в жидком водном препарате, включающему хранение жидкого водного препарата, включающего производное простагландина F2 α , в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент); и

(7) полимерному контейнеру, изготовленному из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент) для хранения водного жидкого препарата, включающего производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора.

Производное простагландина F2 α настоящего изобретения, имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, обычно малорастворимо в воде и обладает свойством легко адсорбироваться на контейнере. Фраза «производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, обычно малорастворимо в воде» означает, что 1000 мл воды или более требуется для того, чтобы растворить 1 г производного простагландина F2 α , имеющего в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора (the Japanese Pharmacopoeia, 13e издание, Общее правило A-51 (1996)). Фраза «свойство легко адсорбироваться на контейнере» означает, что когда производное простагландина приготовлено в виде водного раствора и хранится в контейнере, его содержание («содержание» означает количество простагландина, существующее в водном растворе, в смысле эффективно растворенного в нем относительно растворенного количества простагландина) значительно уменьшается.

Производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора (далее называется как «простагландин, содержащий фтор»), настоящего

изобретения не ограничивается специально до тех пор, пока оно является производным простагландина F2 α , имеющим в своей молекуле один или несколько атомов фтора. Его предпочтительные примеры включают производные простагландина F2 α , раскрытые в JP-A-10-251225 (содержание которого таким образом включено сюда путем отсылки) и JP-A-11-71344 (содержание которого таким образом включено сюда путем отсылки), его более предпочтительные примеры включают дифтор-производные простагландина F2 α , раскрытые в JP-A-11-713 44, и его особенно предпочтительные примеры включают дифтор-производные простагландина F2 α , имеющие два атома фтора в 15 положении, раскрытые в JP-A-11-71344. Его особенно предпочтительные специфические примеры включают 16-фенокси-15-дезоксидифтор-17,18,19,20-тетранор-простагландин F2 α , 16-(3-хлорофеноксидифтор)-15-дезоксидифтор-17,18,19,20-тетранор-простагландин F2 α , 16-феноксидифтор-13,14-дигидро-17,18,19,20-тетранор-простагландин F2 α , их сложные алкиловые эфиры и их соли. Специфические примеры сложных алкиловых эфиров включают низшие алкиловые сложные эфиры, такие как метиловые эфиры, этиловые эфиры, пропиловые эфиры, изопропиловые эфиры, стретбутиловые эфиры, пентиловые эфиры и гексиловые эфиры.

Как будет подробно раскрыто в описанном далее разделе тестирования на стабильность при хранении, хранение водного жидкого препарата, включающего простагландин, содержащий фтор, в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент), обеспечивает несомненно большую стабильность простагландина, чем хранение в контейнере, изготовленном из пропиленового гомополимера, и его адсорбция на стенке контейнера заингибирована.

Полимерный контейнер настоящего изобретения может быть получен путем формования сополимера пропилен/этилен, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент). Способ формования является примером инъекции под давлением. Соплимер пропилен/этилен, имеющий вышеуказанное соотношение мономерных компонентов, может быть сополимером, полученным любым способом полимеризации. Предпочтительным сополимером является, например, случайный сополимер, полученный путем случайной сополимеризации пропилена и этилена.

В настоящем изобретении к водному жидкому препарату может быть добавлен неионный сурфактант. Неионный сурфактант применяется для ингибирования уменьшения содержания простагландина, содержащего фтор, в жидком водном препарате путем увеличения растворимости простагландина, содержащего фтор, в воде. Специфические примеры неионного сурфактанта включают сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, такие как полисорбат 80

[сорбитанполиоксиэтиленмоноолеат], полисорбат 60

[сорбитанполиоксиэтиленмоностеарат], полисорбат 40

[сорбитанполиоксиэтиленмонопальмитат], сорбитанполиоксиэтиленмонолаурат, сорбитанполиоксиэтилентриолеат и полисорбат 65

[сорбитанполиоксиэтилентристеарат]; полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоли, такие как полиоксиэтилен (160)-полиоксипропилен (30)-гликоль [Pluronic F68], полиоксиэтилен (42) полиоксипропилен (67)-гликоль [Pluronic P123], полиоксиэтилен (54)-полиоксипропилен (39)-гликоль [Pluronic P85],

полиоксиэтилен (196)-полиоксипропилен (67)-гликоль [Pluronic F127] и полиоксиэтилен (20)-полиоксипропилен (20)-гликоль [Pluronic L-44]; полиоксил 40-стеарат, эфиры сахарозы и жирных кислот и т.п. Предпочтительные примеры этого включают полисорбат 80 [сорбитанполиоксиэтиленмоноолеат], полиоксил 40-стеарат и подобные. Эти неионные сурфактанты могут быть применены одни или в комбинации из двух и более. Особенно предпочтительным неионным сурфактантом является, к примеру, полисорбат 80 [сорбитанполиоксиэтиленмоноолеат], который широко применяется в качестве добавки к глазным каплям.

Предпочтительно, что в продукте настоящего изобретения, содержащем производное простагландина F2 α , простагландин, содержащий фтор, существует в форме, растворенной в воде. Концентрация простагландина, содержащего фтор, в жидком водном препарате может быть выбрана соответствующей с точки зрения применения жидкого водного препарата или подобного. Например, в случае глазных капель концентрация простагландина, содержащего фтор, в глазных каплях является предпочтительной в пределах от 0,00005 до 0,05%, хотя она может быть выбрана в соответствии с заболеванием, которое лечится, симптомами или подобным. Дополнительно в случае, когда в глазные капли добавлен неионный сурфактант, количество добавленного неионного сурфактанта может быть также соответственно увеличено или уменьшено в соответствии с концентрацией простагландина, содержащего фтор. Для улучшения растворимости в воде простагландина, содержащего фтор, предпочтительна пятикратная или более концентрация неионного сурфактанта по сравнению с концентрацией простагландина, содержащего фтор. Более того, когда растворимость в воде простагландина, содержащего фтор, нуждается в дальнейшем увеличении, особенно предпочтительна концентрация неионного сурфактанта, превышающего в 10 раз или более концентрацию простагландина, содержащего фтор.

Когда продукт настоящего изобретения, содержащий производное простагландина F2 α , представляет собой глазные капли, туда же могут быть введены вместе с неионным сурфактантом различные фармацевтически приемлемые добавки, включая антиоксидант, такой как этилендиаминтетрауксусная кислота или дибутилгидрокситолуол, обеспечивающий изотоничность, агент, такой как хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, глицерин или пропиленгликоль, буфер, такой как борная кислота, бура, лимонная кислота, двузамещенный фосфат натрия или ϵ -аминокапроновая кислота, консервант, такой как хлорид бензалкония, хлоргексидинглюконат, хлорид бензетония, сорбиновая кислота, сорбат калия, этилпарагидроксibenзоат или бутилпарагидроксibenзоат и т.п. Способ приготовления глазных капель, включающих простагландин, содержащий фтор, не требует применения специального способа или процесса, и глазные капли могут быть приготовлены широко применяемым способом. Дополнительно, pH глазных капель предпочтительно доводится до значений от 3 до 8, особенно предпочтительно от 4 до 7.

Преимущество изобретения

Как будет подробно раскрыто в описанном далее разделе тестирования на стабильность при хранении, хранение водного жидкого препарата, включающего простагландин, содержащий фтор, в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена, в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент), обеспечивает большую стабильность

простагландина, чем хранение в полимерном контейнере, изготовленном из пропиленового гомополимера, и уменьшение содержания включающего фтор простагландина может быть значительно заингибировано.

Наилучший способ осуществления изобретения

В дальнейшем настоящее изобретение будет детально описано в связи с проведением теста на стабильность при хранении (40°C в течение 7 дней). Однако такие описания приведены с целью понимания настоящего изобретения и не ограничивают рамки настоящего изобретения.

Пример

[Тест на стабильность при хранении]

(1) Приготовление глазных капель

Как типичный пример производного простагландина F2 α , имеющего в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, был использован изопропиловый сложный эфир 16-фенокси-15-дезоксид-15,15-дифтор-17,18,19,20-тетранор-простагландина F2 α (в дальнейшем называемый как «соединение настоящего изобретения»). Соединение настоящего изобретения (0,0005%) и полисорбат 80 (0,05%) были растворены в очищенной воде, и затем туда были добавлены применяемые обычно добавки, такие как динатриевая соль ЭДТА (q.s.), концентрированный глицерин (q.s.), хлорид бензалкония (q.s.) и т.п., для получения глазных капель с осмотическим давлением около 1 и pH около 6.

(2) Производство полимерного контейнера

Полимерные контейнеры настоящего изобретения были получены методом формования под давлением случайных сополимеров пропилена/этилена (соотношения пропиленового компонента к этиленовому компоненту 98,7/1,3, 97,4/2,6 и 96,4/3,6 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент)) и пропиленового гомополимера соответственно.

(3) Способ тестирования

Глазные капли (110 мл), полученные в разделе «(1) Приготовление глазных капель», окунали в стеклянный контейнер, и стеклянный контейнер нагревали до 40°C. Затем полимерные контейнеры (по 7 контейнеров каждого типа), полученные в разделе «(2) Производство полимерного контейнера», погружали в стеклянный контейнер и хранили при температуре 40°C в течение 7 дней. Количество соединения настоящего изобретения, содержащееся в стеклянном контейнере, было измерено с применением высокоэффективной жидкостной хроматографией до и после хранения, и содержание соединения настоящего изобретения (средняя величина) была рассчитана, принимая содержание соединения настоящего изобретения в момент начала хранения за 100%. Результаты теста показаны на фигуре 1.

(4) Обсуждение

Как видно из фигуры 1, когда соединение настоящего изобретения хранили в контейнере, изготовленном из случайного сополимера пропилена/этилена с каждым из вышеупомянутых соотношений компонентов, содержание соединения настоящего изобретения было выше, чем при хранении в контейнере, изготовленном из гомополимера пропилена, и первый контейнер является наилучшим для стабильного хранения соединения настоящего изобретения.

Краткое описание фигуры

Фигура 1 представляет собой график, иллюстрирующий результаты примера, и показывает взаимосвязь между уровнем этиленового компонента в контейнере, изготовленном из случайного сополимера пропилена/этилена с каждым уровнем

компонента, и в контейнере, изготовленном из гомополимера пропилена, и содержанием соединения настоящего изобретения.

Формула изобретения

5 1. Медицинский продукт, содержащий производное простагландина F2 α , характеризующийся тем, что жидкий водный препарат, содержащий производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей мере, атом фтора, хранится в полимерном контейнере, изготовленном из сополимера пропилена/этилена,
10 в котором соотношение пропиленового компонента к этиленовому компоненту находится в пределах от 94,0/6,0 до 99,5/0,5 (пропиленовый компонент/этиленовый компонент).

2. Медицинский продукт, содержащий производное простагландина F2 α , по п.1, в котором производное простагландина F2 α , имеющее в своей молекуле, по меньшей
15 мере, атом фтора, является производным дифтор-простагландина F2 α .

3. Медицинский продукт, содержащий производное простагландина F2 α , по п.1, характеризующийся тем, что в водном жидком препарате содержится неионный сурфактант.

20 4. Медицинский продукт, содержащий производное простагландина F2 α , по п.3, в котором неионный сурфактант является полисорбатом 80.

5. Медицинский продукт, содержащий производное простагландина F2 α , по любому из пп.1-4, в котором жидкий водный препарат является глазными каплями.

