



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 199**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99900351 .0**
96 Fecha de presentación : **19.01.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1050301**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2000**

54 Título: **Composiciones medicinales que contienen 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.**

30 Prioridad: **19.01.1998 JP 10-8045**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2009

73 Titular/es: **Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Sakai, Atsushi;**
Masuda, Rumiko;
Fujii, Tsuneo;
Mishina, Tadashi y
Chiba, Kenji

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Composiciones medicinales que contienen 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo y a una composición para un kit. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y ciclodextrina como estabilizante, que es adecuada para la supresión del rechazo en el órgano (p. ej., riñón, hígado, corazón, intestino delgado, etc.) o trasplante de médula ósea, terapia de sustentación inmunosupresora para éste y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, y que puede formularse en un agente líquido.

15 **Técnica anterior**

El 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable son conocidos por ser útiles como supresores del rechazo en el órgano o en el trasplante de médula ósea y como agentes terapéuticos para varias enfermedades autoinmunitarias, tal como la psoriasis, enfermedad de Behçet y similares, y enfermedades reumáticas, como se describe en el documento WO-A-94/08943.

Aunque este compuesto se ha desarrollado como una preparación para administración oral, cuando se utiliza como supresor de rechazo en el órgano o en el trasplante de médula ósea, la administración del mismo inmediatamente después del trasplante se desea para el esfuerzo más rápido posible del efecto. A la vista de la enfermedad del paciente, sin embargo, ya que la administración oral es difícil para el paciente, se administra por inyección. Cuando este compuesto se utiliza para enfermedades de los ojos, tal como la enfermedad de Behçet, además, necesita ser aplicada en forma de colirio.

El documento WO-A-94/08943 mencionado anteriormente describe una preparación de este compuesto en forma de inyección, y da a conocer la utilización de polietilenglicol y etanol como disolventes. Sin embargo, el polietilenglicol presenta efectos indeseables tales como la irritación local y la hemólisis y su utilización es problemática. El etanol no es adecuado para inyección porque produce irritación local.

El documento WO-A-97/24112 da a conocer, como agente externo de este compuesto, un colirio que contiene este compuesto, como disolvente, aceite de ricino con polioxietileno hidrogenado, que es un tensioactivo.

Cuando el compuesto mencionado anteriormente, particularmente el hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (en lo sucesivo para ser denominado también como presente compuesto en toda la memoria) se disuelve en agua destilada, ocurren problemas de que la solución acuosa presenta la propiedad hemolítica, espumas debidas a la propiedad activadora de superficie que el propio compuesto tiene, y presenta precipitación del presente compuesto en la solución acuosa en forma de cristales a una determinada concentración debido al mecanismo de disolución peculiar del presente compuesto, a pesar del hecho de que el presente compuesto es soluble en agua. Además, una solución acuosa del presente compuesto que incorpora un agente de isotonicidad (p. ej., cloruro sódico, etc.) y/o un disolvente (p. ej., aceite de ricino con polioxietileno hidrogenado, etc.) o un agente de mordiente (p. ej., polivinilpirrolidona, etc.) como aditivos, que se utilizan generalmente para agentes líquidos tal como inyectables y colirios, está asociada a los problemas de hemólisis mencionados anteriormente, formación de espumas y precipitación de cristales, y ninguno de los anteriores son satisfactorios.

El documento JP-A-7-316065 da a conocer una preparación de FR901469 que contiene ciclodextrina, que presenta una propiedad hemolítica disminuida y menos irritación local y el documento JP-A-7-228532 da a conocer un agente líquido acuoso que contiene ciclodextrina, que presenta solubilidad en agua aumentada y estabilidad aumentada en agua de un agente apenas soluble en agua. El documento JP-A-133960/1976 da a conocer un método de eliminación de espumas producidas por un tensioactivo para utilización industrial, que comprende añadir ciclodextrina a una solución acuosa espumosa que contiene el tensioactivo.

El documento EP-A-335545 da a conocer un fármaco parenteral en una solución acuosa para inyectables al que se añade ciclodextrina beta o gamma para impedir la precipitación.

El documento JP-A-63-253022 da a conocer que las ciclodextrinas proporcionan alta solubilidad a una solución acuosa de baclofeno.

Descripción de la invención

En vista de la situación anterior, los presentes inventores han realizado intensos estudios en un intento de obtener una composición farmacéutica que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que está asociada a menos efectos secundarios, tal como la hemólisis, o la irritación local, que es superior en rendimiento antiespumante, y que puede formularse en un agente líquido, tal como una inyección o un colirio, que esta exenta de precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo, y se

observa que la incorporación de ciclodextrina puede conseguir dicho objetivo, que da como resultado la consecución de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y ciclodextrina, que puede prepararse fácilmente en un agente farmacéutico, que está asociada a menos efectos secundarios, tal como la hemólisis, o la irritación local, que es superior en rendimiento antiespumante, y que es adecuada para un agente líquido exento de precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo. La presente invención resuelve de manera característica todos los problemas mencionados anteriormente simultáneamente mediante la incorporación de ciclodextrina como estabilizante junto con 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y se caracteriza específicamente porque proporciona un agente líquido superior en rendimiento antiespumante y exento de precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo. En la presente invención, se ha descubierto también que la incorporación de un sacárido seleccionado de monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar produce una composición líquida más mejorada en irritación local.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo y ciclodextrina como estabilizante, y cuando se desee, un sacárido.

Se utiliza ciclodextrina para la preparación de una composición farmacéutica que contiene ciclodextrina, en la que se ha inhibido la precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo; como inhibidor de la precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo en una composición farmacéutica que contiene ciclodextrina, y como agente médico en donde se ha inhibido la precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo en una composición farmacéutica.

El 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que son los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención, puede producirse según el método descrito en el documento WO-A-94/08943. El compuesto preferido es hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol. Como otras sales de adición de ácido, se ponen a título de ejemplo el hidrobromuro, sulfato, acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, maleato, metansulfonato, bencensulfonato y similares.

El 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se añade en un proporción del 0,01 al 20% en peso, en particular preferentemente del 0,1 al 10% en peso del peso total de la composición.

La ciclodextrina que ha de utilizarse en la presente invención es la ciclodextrina natural, la ciclodextrina ramificada, la alquilciclodextrina o la hidroxialquil ciclodextrina. Específicamente ejemplificadas son la α -ciclodextrina (p. ej., marca registrada: Cerdex A-100 fabricada por Nihon Shokuhin Kako Co, Ltd.), β -ciclodextrina (p. ej., marca registrada: Cerdex B-100 fabricada por Nihon Shokuhin Kako Co, Ltd.), γ -ciclodextrina (p. ej., marca registrada: Cerdex G-100 fabricada por Nihon Shokuhin Kako Co, Ltd.), dodecakis-2,6-O-metil- α -ciclodextrina, tetradecakis-2,6-O-metil- β -ciclodextrina, hexadecakis-2,6-O-metil- γ -ciclodextrina, tetradecakis-2,6-O-etil- β -ciclodextrina, α -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo, β -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo (HP- β -CyD, p. ej., marca registrada Cerdex HP- β -CD fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.), α -ciclodextrina ramificada y β -ciclodextrina ramificada, en donde la glucosa y la maltosa se han unido mediante un enlace α -1,6-glucósido, y similares. Estas ciclodextrinas se añaden en una cantidad de 1 a 50 partes en peso, en particular preferentemente de 10 a 30 partes en peso, por parte en peso del ingrediente activo mencionado anteriormente.

El sacárido que debe utilizarse en la presente invención se selecciona de monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar, y está ejemplificado por la glucosa, fructosa, D-maltosa, lactosa, sacarosa, D-manitol, D-xilitol y D-sorbitol, que pueden utilizarse solos o combinados. Estos sacáridos se añaden en una cantidad de 1 a 100 partes en peso, en particular preferentemente de 5 a 80 partes en peso, por parte en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Cuando el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (particularmente hidrocloreuro) se prepara en solución acuosa, forma espuma a una concentración de 0,01 a 20% en peso y produce hemólisis e irritación local. El presente compuesto presenta un mecanismo de disolución especial, en el que, cuando se prepara en solución acuosa con una concentración superior al 0,1% en peso, se disuelve después de formar micelas, y a una concentración inferior a 0,05% en peso, se disuelve para dar una solución sin formar micelas. Como resultado de este único mecanismo de disolución, se precipitan los cristales en una solución acuosa que tiene una concentración de 0,05 a 0,1% en peso. La incorporación de ciclodextrina en la solución acuosa permite la inhibición de la precipitación de los cristales debido a la formación de micelas, así como la resolución simultánea de los problemas de espumación, hemólisis e irritación local, que caracterizan la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención toma la forma de preparación de un agente líquido, que puede ser inyectable, colirio, gotas nasales, gotas para los oídos, infusión, líquido para administración oral, líquido para inhalación, líquido para loción y similares, con preferencia proporcionados para inyección (intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.) colirio e infusión. Estas formas de preparación se seleccionan apropiadamente según las enferme-

dades que han de tratarse, sus afecciones, sexo y edad del paciente, punto de aplicación y similares, y la preparación se formula por un método conocido por cualquier experto en la materia.

La composición farmacéutica de la presente invención puede colocarse en el mercado como una preparación líquida completa, o como un kit que incluye un polvo o un producto liofilizado que contiene el ingrediente activo, etc. y un líquido para disolución. Por ejemplo, el ingrediente activo, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (particularmente hidrocloreuro) se disuelve en agua purificada y la solución resultante se esteriliza por filtración, se rellena en viales y se liofiliza al vacío para proporcionar productos liofilizados. Como líquido para disolución, se prepara una solución acuosa disolviendo la ciclodextrina que debe utilizarse en la presente invención y, cuando sea necesario, sacarido, en agua destilada. El producto liofilizado mencionado anteriormente puede disolverse en el líquido para su disolución cuando se vaya a utilizar. El líquido para disolución se utiliza en una cantidad de 5 veces a 2000 veces (partes en peso) en relación con la cantidad de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en la presente memoria, el agua destilada es preferentemente agua destilada para inyectables en el caso de un inyectable. El producto liofilizado mencionado anteriormente se rellena generalmente en viales, y después del desplazamiento con nitrógeno, se aplica a un tapón de goma y se sella con aluminio, tras lo cual el producto puede almacenarse durante un largo periodo a temperatura ambiente. La ciclodextrina y el sacarido que debe añadirse además cuando sea necesario pueden estar contenidos en el producto liofilizado junto con el ingrediente activo, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en lugar de en el líquido para la disolución como se mencionó anteriormente. La ciclodextrina se añade en una cantidad de 1 a 50 partes en peso, en particular preferentemente 10 a 30 partes en peso por parte en peso del ingrediente activo mencionado anteriormente. El sacarido que debe añadirse además cuando sea necesario se añade en una cantidad de 1 a 100 partes en peso, en particular preferentemente 5 a 80 partes en peso, por parte en peso del ingrediente activo mencionado anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener de manera apropiada, además de los ingredientes mencionados anteriormente, solubilizante, agente de isotonicidad, agente para ajuste de pH, tampón, antioxidante, espesante, tensioactivo, conservante, humectante, aromatizante, agente colorante y similares. Estos aditivos pueden añadirse cuando se formula la composición farmacéutica de la presente invención en una preparación o pueden añadirse al líquido para disolución en la preparación del kit para disolución cuando se utilicen.

La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para la supresión del rechazo después del trasplante de órgano o de médula ósea, la terapia de sustentación inmunosupresora para ésta o el tratamiento de las enfermedades oculares tales como la enfermedad de Behçet, uveítis y similares, dermatitis inclusive de psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis alérgica, y similares. Más específicamente, la preparación farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para la profilaxis y tratamiento de varios síntomas aplicables convencionalmente interpretados con preparaciones orales, tal como para la inmunosupresión en el trasplante del órgano o de médula ósea, varias enfermedades autoinmunitarias, varias enfermedades alérgicas y similares.

Por consiguiente, la composición de la presente invención puede utilizarse como agente líquido para la profilaxis y el tratamiento de resistencia o rechazo en el trasplante del órgano o tejido (p. ej., trasplante inclusive de alotrasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervio, médula grasa, duodeno, piel, células de islotes pancreáticos, etc.), enfermedad trasplante-contrahospedador (GvH) en el trasplante de médula ósea o de intestino delgado, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, lupus del síndrome nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus al comienzo de adulto tipo II, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, pustulosis palmoplantar, encefalomieltitis alérgica, glomerulonefritis, etc.) y enfermedades infecciosas producidas por microorganismos patógenos. La composición de la presente invención puede utilizarse también para el tratamiento del comienzo de enfermedades de la piel inflamatorias, proliferantes y ultraproliferantes y enfermedades de la piel inmunológicamente mediadas, tales como la psoriasis, artritis psoriática, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis de contacto y además, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigoide vesicular, epidermólisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculítides, eritema, eosinofilia cutánea, acné, alopecia circunscrita, fascitis eosinófila y aterosclerosis. La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse mas específicamente para la revitalización del cabello, tal como en el tratamiento de la alopecia de modelo femenino o masculino o la alopecia senil proporcionando prevención de la depilación, germinación del cabello y/o estimulación de la generación de cabello y del crecimiento del cabello.

La composición de la presente invención puede utilizarse también para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía idiopática intersticial y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva reversible incluyendo enfermedades tales como el asma, incluyendo el asma bronquial, asma infantil, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco y asma por polvo, particularmente el asma crónico o incurable (p. ej., el asma tardío y la hipersensibilidad de las vías respiratorias) y la bronquitis y similares. La composición de la presente invención puede utilizarse también para los trastornos hepáticos asociados a la isquemia. Además, es eficaz para enfermedades oculares específicas tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behçet, queratitis herpética, queratocono, distrofia del epitelio de la córnea, queratoleucemia, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular grave y similares.

La composición de la presente invención puede utilizarse también para la profilaxis y el tratamiento de la inflamación de las mucosas o de los vasos sanguíneos tal como las enfermedades mediadas por leucotrieno B₄, úlcera gástrica, lesión de los vasos sanguíneos debida a enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica de los intestinos, enfermedades inflamatorias de los intestinos (p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa y enterocolitis necrosante), y lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas. La composición de la invención puede utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades renales tales como la nefritis intersticial, el síndrome de Goodpasture, el síndrome hemolítico urémico y la neuropatía diabética; neuropatía seleccionada de la miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía; enfermedades endocrinas tales como el hipertiroidismo y la enfermedad de Basedow; enfermedades hemáticas tales como la aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis y aneritropia, enfermedades óseas tales como la osteoporosis; enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática; enfermedades de la piel tal como la dermatomiositis, *vittigo vulgaris*, *ictiosis vulgaris*, sensibilidad fotoalérgica y linfoma de linfocitos T cutáneo; enfermedades circulatorias tales como la arteriosclerosis, aortitis, poliarteritis nudosa y amiocardosis; enfermedades del colágeno tales como escleroderma, granulomatosis de Wegener y síndrome de Sjögren; adiposis, fasciitis eosinófila, periodontitis, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico urémico y distrofia muscular.

La composición de la invención es también adecuada para la profilaxis y el tratamiento de la inflamación/alergia del intestino, tal como la enfermedad celíaca, rectitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; y enfermedades alérgicas asociadas a alimentos, que presentan síntomas directamente irrelevantes para el aparato digestivo, tales como la jaqueca, rinitis y eccema.

El 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que son los ingredientes activos de la composición farmacéutica de la presente invención, tienen actividad de regeneración del hígado y/o actividad de estimulación de la hipertrofia e hiperplasia de hepatocitos. Por consiguiente, la composición de la invención puede utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como las enfermedades inmunógenas (p. ej., enfermedades hepáticas autoinmunitarias crónicas incluyendo la hepatitis autoinmunitaria, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante), la hepatectomía parcial, la necrosis hepática aguda (p. ej., necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B y cirrosis.

La composición de la presente invención puede utilizarse también como una composición para agentes antibacterianos, y por consiguiente, puede utilizarse para el tratamiento de las enfermedades producidas por microorganismos patógenos. Además, la composición de la invención puede utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de la artritis reumatoide maligna, amiloidosis, hepatitis fulminante, síndrome de Shy-Drager, psoriasis pustulosa, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso generalizado, oftalmopatía endocrina, esclerosis progresiva generalizada, enfermedad del tejido conectivo mixto, síndrome de aortitis, granulomatosis de Wegener, hepatitis activa crónica, síndrome de Evans, polenosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison (adrenalitis autoinmunitaria), orquitis autoinmunitaria, ovaritis autoinmunitaria, enfermedad de criohemaglutinina, criohemoglobulinuria paroxísmica, anemia perniciosa, leucemia de los linfocitos T del adulto, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis lupoides, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, esclerosis lateral amiotrófica, fiebre reumática, síndrome del infarto posmiocárdico y oftalmitis simpática.

Cuando proceda, la composición de la presente invención puede utilizarse simultáneamente con otros agentes inmunosupresores, esteroides (p. ej., prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona, etc.) o antiinflamatorios no esteroideos. Específicamente preferible se seleccionan otros inmunosupresores a partir de azatioprina, brequinar sódico, desoxiespergualina, mizoribina, éster 2-morfolinoetilico del ácido micofenólico, ciclosporina, rapamicina, monohidrato de tacrólimo, leflunomida y OKT-3.

Aunque el objeto del cambio que depende de la enfermedad que debe tratarse, de sus condiciones, del sexo y edad del paciente, del punto de aplicación y similares, la composición de la presente invención que contiene el ingrediente activo del presente compuesto y similares en una proporción de 0,0001 a 20% en peso, preferentemente de 0,0001 a 10% en peso, puede aplicarse una a varias veces (p. ej., 2 a 5 veces) al día para conseguir un efecto clínicamente preferible.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se explica con más detalle en lo siguiente haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales.

En los Ejemplos siguientes, cualquier proporción se expresa en peso y se presenta en p/v en %, a menos que se especifique de otra manera. En los Ejemplos, el presente compuesto significa hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, tal como se mencionó anteriormente.

ES 2 323 199 T3

Ejemplo 1

Se produce una inyección que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

5	presente compuesto	0,1%
	α -ciclodextrina (marca registrada: Cerdex A-100)	1,0%
10	D-manitol	5,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml. Cuando sea necesario, pueden incorporarse aditivos típicos, tal como un conservante.

Ejemplo 2

Se produce una inyección que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

20	presente compuesto	0,1%
	β -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo	
25	(marca registrada: Cerdex HP- β -CD)	1,0%
	D-manitol	5,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml. Cuando sea necesario, pueden incorporarse aditivos típicos, tal como un conservante.

Ejemplo 3

Se produce una inyección que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

40	presente compuesto	0,1%
	α -ciclodextrina (marca registrada: Cerdex A-100)	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables que contiene aditivos típicos, tal como un conservante, cuando sea necesario. Después de la esterilización por filtración, la cantidad total de 10 ml se envasa en un vial, que está liofilizado por un método convencional para dar una inyección.

Ejemplo 4

Se produce una inyección que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

55	presente compuesto	0,1%
	β -ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo	
	(marca registrada: Cerdex HP- β -CD)	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables que contiene aditivos típicos, tal como un conservante, cuando sea necesario. Después de la esterilización por filtración, la cantidad total de 10 ml se envasa en un vial, que está liofilizado por un método convencional para proporcionar una inyección.

ES 2 323 199 T3

Ejemplo 5

Se produce una inyección que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

5	presente compuesto	0,1%
	β-ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo	
	(marca registrada: Cerdex HP-β-CD)	2,0%
10	cloruro sódico	0,9%

15 La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección con una cantidad total de 10 ml. Cuando sea necesario, pueden incorporarse aditivos típicos, tal como un conservante.

Ejemplo 6

20 Se produce un colirio que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

	presente compuesto	0,1%
	α-ciclodextrina (marca registrada: Cerdex A-100)	1,0%
25	D-manitol	5,0%

30 La composición anterior se disuelve en agua purificada esterilizada para proporcionar un colirio que tiene la cantidad total de 10 ml. Cuando sea necesario, pueden incorporarse aditivos típicos, tal como un conservante.

Ejemplo 7

35 Se produce un colirio que contiene el presente compuesto, que tiene la formulación siguiente.

	presente compuesto	0,1%
	β-ciclodextrina parcialmente eterificada con 2-hidroxipropilo	
40	(marca registrada: Cerdex HP-β-CD)	1,0%
	D-manitol	5,0%

45 La composición anterior se disuelve en agua purificada esterilizada para proporcionar un colirio que tiene la cantidad total de 10 ml. Cuando sea necesario, pueden incorporarse aditivos típicos, tal como un conservante.

50 Ejemplo Comparativo 1

	presente compuesto	0,1%
--	---------------------------	-------------

55 El presente compuesto se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

60 Ejemplo Comparativo 2

	presente compuesto	0,1%
	cloruro sódico	0,9%

65 La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

ES 2 323 199 T3

Ejemplo Comparativo 3

	presente compuesto	0,1%
5	D-manitol	5,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

Ejemplo Comparativo 4

15	presente compuesto	0,1%
	D-manitol	5,0%
20	laurilsulfato sódico	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

Ejemplo Comparativo 5

30	presente compuesto	0,1%
	D-manitol	5,0%
	polisorbato 80	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

Ejemplo Comparativo 6

45	presente compuesto	0,1%
	D-manitol	5,0%
	aceite de ricino con polioxietileno hidrogenado 60 (HCO-60)	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

Ejemplo Comparativo 7

60	presente compuesto	0,1%
	D-manitol	5,0%
	polividona 12 PF	1,0%

La composición anterior se disuelve en agua destilada para inyectables para proporcionar una inyección que tiene la cantidad total de 10 ml.

Ejemplo Experimental 1

Prueba de hemólisis

- 5 Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 1 y 2 se prepararon en soluciones de la muestra de acuerdo con “Yakuan nº 2” (Test method for topical disorder caused by injection (borrador), 12 de Enero de 1979, Safety Section, Pharmaceutical Affaire Bureau, Ministry of Health and Welfare) y se midió la absorbancia a 540 nm según el método de Inglot *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* Vol. 17, pág. 269 (1968). Como resultado, se descubrió que las preparaciones de los Ejemplos 1 y 2 tienen una propiedad hemolítica significativamente menor. En cambio, las preparaciones de los
10 Ejemplos Comparativos 1 a 7 presentaban la propiedad hemolítica.

Ejemplo Experimental 2

- 15 *Ensayo de irritación local*

- La preparación obtenida en el Ejemplo 1 se administró repetida por vía intravenosa a ratas LEW de 5 semanas de vida durante 5 días consecutivos y se confirmó la irritación local utilizando la relación de hinchamiento de la cola {(diámetro de la cola del grupo de administración del fármaco - diámetro de la cola de referencia) ÷ diámetro de la
20 cola de referencia x 100} como índice. Como resultado, la preparación del Ejemplo 1 consiguió 0%, demostrando la presencia de ausencia de irritación local.

Ejemplo Experimental 3

- 25 *Ensayo de precipitación de cristales*

- Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 1 y 2 se esterilizaron por filtración, se rellenaron en ampollas, se sellaron por fusión y se esterilizaron por calentamiento a 121°C durante 20 minutos para dar inyecciones con la
30 cantidad total de 2 ml. Estas preparaciones se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 semana. Como resultado, las preparaciones de los Ejemplos 1 y 2 no presentaban precipitación de cristales. Las preparaciones de los Ejemplos 1 y 2 se dejaron en reposo en un frigorífico durante 1 semana. Ninguna preparación presentaba precipitación de cristales. En cambio, las preparaciones de los Ejemplos Comparativos 1, 2, 3, 4 y 7 presentaban precipitación de
35 cristales tanto a temperatura ambiente como en el almacenamiento en frío.

Ejemplo Experimental 4

- 40 *Ensayo de formación de espuma*

- Las ampollas se mantuvieron verticales, se tumbaron y a continuación se mantuvieron verticales, cuyas etapas se toman como un ciclo. Este ciclo se repitió 10 veces para las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 1 y 2. Las espumas generadas desaparecieron en 1 minuto en el caso de las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 1 y 2, demostrando un periodo de desespumación notablemente corto. En cambio, las espumas generadas no desaparecieron
45 durante al menos 5 minutos en el caso de las preparaciones de los Ejemplos Comparativos 1 a 7.

Aplicación industrial

- 50 Una composición farmacéutica que contiene 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que es adecuada para un agente líquido, que puede prepararse fácilmente en un agente farmacéutico, que presenta menos efectos secundarios, tal como hemólisis, menos irritación local y rendimiento de desespumación superior, y que inhibe la precipitación de cristales del compuesto ingrediente activo, puede proporcionarse mediante la adición de ciclodextrina a 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o
55 a una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La incorporación del sacárido en esta composición produce una irritación local aún más reducida.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo y ciclodextrina como estabilizante.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina es la ciclodextrina natural, la ciclodextrina ramificada, la alquilciclodextrina o la hidroxialquilciclodextrina.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina se incorpora en una cantidad de 1 a 50 partes en peso por parte en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o de una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un sacárido.
- 15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el sacárido se selecciona entre monosacáridos, disacáridos y alcohol de azúcar.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 5, es una o más especies seleccionadas entre D-manitol, glucosa, D-xilitol, D-maltosa, D-sorbitol lactosa, fructosa y sacarosa.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el sacárido está contenido en una cantidad de 1 a 100 partes en peso por parte en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o de una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo se inhibe en la precipitación en forma de cristales.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que el ingrediente activo está contenido en una proporción de 0,05 a 0,1% en peso de la composición y la ciclodextrina está contenida en una proporción de 1 a 50 partes en peso del ingrediente activo.
- 30 10. Un kit que comprende un producto liofilizado de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y un líquido para disolución que comprende una solución acuosa que contiene ciclodextrina.
- 35 11. El kit de la reivindicación 10 que comprende un producto liofilizado que comprende 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y ciclodextrina, y un líquido para disolución que comprende agua destilada.
- 40 12. El kit de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, en el que la ciclodextrina está contenida en una proporción de 1 a 50 partes en peso por parte en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 45 13. El kit de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, en el que uno o ambos productos liofilizados y el líquido para disolución comprende(n) sacáridos.
14. El kit de la reivindicación 13, en el que el sacárido está contenido en una cantidad de 1 a 100 partes en peso por parte en peso de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 50