



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 334**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/04 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03752788 .4**

(96) Fecha de presentación : **07.05.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1503803**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

(54) Título: **Composición farmacéutica inyectable que comprende etanol para el tratamiento de las hernias discales.**

(30) Prioridad: **07.05.2002 FR 02 05819**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(73) Titular/es: **Jacques Theron**
6, rue du Prebytère
14123 Fleury sur Orne, FR

(72) Inventor/es: **Theron, Jacques**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 inyectable que comprende etanol para el tratamiento de las hernias discales.

5 La presente invención se refiere a una preparación medicamentosa inyectable viscosa que contiene en particular etanol, etilcelulosa y un compuesto opaco a los rayos X.

Se aplica más particularmente, pero no exclusivamente, al tratamiento de las hernias discales, pero también a los procedimientos de intervención que han demostrado la eficacia del etanol puro: tratamiento de los tumores hepatocelulares o también de los osteomas osteoides, de los quistes de los riñones y de los angiomas arteriovenosos.

10 Las hernias discales son las principales causas de los dolores lumbares y de las ciáticas. Muy frecuentemente son relativas a múltiples factores ergonómicos y anatómicos: malas posturas, debilidad de los músculos abdominales y paraespinales.

15 Las terapias conservadoras y quirúrgicas son los tratamientos elegidos en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes seleccionados con unos criterios clínicos y radiológicos bien definidos, se puede proponer un tratamiento percutáneo.

20 Se ha demostrado la eficacia del tratamiento percutáneo de las hernias discales lumbares mediante la inyección de una enzima, la quimopapaína, (nucleólisis: modificación enzimática de un disco intervertebral). Sin embargo, unos pacientes con unos antecedentes alérgicos o ya tratados mediante nucleólisis no pueden aprovechar este procedimiento.

25 Frente a acciones de necrosis del etanol sobre los tejidos biológicos, el alcohol absoluto (etanol anhidro) se ha usado como agente terapéutico eficaz en numerosos procedimientos de intervención: esclerosis de ganglios y de nervios, ablación de tumores hepáticos, de tumores renales, tratamiento preoperatorio de tumores vertebrales, malformaciones arteriovenosas periféricas, viscerales y del cerebro.

30 Un equipo ha pensado recientemente que estas propiedades terapéuticas se podían usar en unas patologías lumbares. Ha tratado unas hernias discales lumbares con unas inyecciones intradiscales de alcohol absoluto con unos resultados muy alentadores. Este procedimiento percutáneo presenta ciertas ventajas:

- ninguna complicación alérgica,
- 35 - ninguna complicación séptica local;
- ningún dolor importante después del tratamiento,
- ningún estrechamiento del espacio interdiscal,
- 40 - ninguna complicación inflamatoria,
- un tiempo muy corto de recuperación clínica.

45 Sin embargo, el etanol, debido a sus propiedades, se puede difundir lejos de su diana y causar necrosis de las células sanas. Por esta razón, el equipo que usa el etanol puro ha contraindicado su uso en las hernias discales con fuga epidural visualizada en la discografía y en los casos de hernias discales cervicales.

50 Además, en el tratamiento de tumores hepato-celulares, el alcohol puede provocar unas trombosis de la vena porta mediante la difusión del producto en el sistema venoso.

El solicitante tiene por objetivo, entre otros, evitar los efectos secundarios del etanol en esta patología, es decir, la necrosis de los tejidos sanos debido a una difusión lejos de la diana reforzando al mismo tiempo su eficacia.

55 Con este fin, ha ensayado varias sustancias espesantes y propone una preparación medicamentosa inyectable que comprende por lo menos un compuesto para proporcionar una preparación viscosa, etanol y por lo menos un compuesto que convierte dicha preparación en opaca a los rayos X con el fin de controlar su administración y su acción.

60 Ventajosamente, la viscosidad permite limitar la difusión de la preparación a una zona definida y reforzar su efecto terapéutico.

Así, esta preparación presenta la doble ventaja de proponer un principio activo cuya difusión está limitada, y un marcador que permite seguir mejor la inyección durante la intervención del terapeuta y sobre todo controlar después del tratamiento la situación exacta del producto inyectado con la ayuda de un escáner.

65 Los compuestos usados para convertir la preparación en opaca a los rayos X podrán ser unos compuestos inertes tales como un óxido de tungsteno o un óxido de tantalio.

ES 2 309 334 T3

Estos compuestos se podrán incorporar, por ejemplo en forma de polvo, al final de la fabricación de la preparación, o bien justo antes de la intervención.

En los documentos WO 00/71064A y WO 00/71170A se han descrito unas composiciones inyectables que comprenden un disolvente (tal como el etanol), un polímero (tal como los acetatos de celulosa) y un agente de contraste biocompatible.

La etilcelulosa se ha elegido como compuesto (excipiente) para obtener la viscosidad deseada. Esta elección se basa en varios criterios:

- su hidrofilia, debido al carácter inyectable de la preparación,
- su poder espesante que debía ser suficientemente importante para aumentar, incluso presente en baja cantidad, la viscosidad de la mezcla,
- los derivados de la celulosa son hidrolizables *in vitro* y evitan así una resección quirúrgica de la zona cuidada,
- una presentación en forma de polvo y no de líquido con el fin de no diluir el etanol,
- una cierta solubilidad en el etanol de manera que se obtiene una preparación homogénea,
- unos efectos tóxicos locales y/o sistémicos reducidos al mínimo, incluso inexistentes, para no comprometer la tolerancia de la preparación.

Por consiguiente, la preparación según la invención responde a los criterios esenciales requeridos que son la seguridad de uso en todas las fases del proceso, la aptitud para crear una esclerosis estable y selectiva.

Se describirá a continuación un modo de realización de la invención a título de ejemplo no limitativo:

la figura 1 representa la medición de la viscosidad expresada en unidad farmacéutica en función de la concentración expresada en porcentaje del peso de etilcelulosa con relación al peso total;

la figura 2 representa la medición de la viscosidad expresada en unidad farmacéutica en función de la temperatura expresada en grados Celsius.

Elección de los excipientes que participan en la preparación

Se han elegido por lo tanto seis productos inscritos en la Farmacopea Europea 3ª edición (1999) y que responden a los criterios mencionados anteriormente para ser evaluados como excipientes (Tabla I). Para cada uno de ellos, se ha estudiado la solubilidad en caliente y/o en frío en etanol al igual que la compatibilidad físico-química de las sustancias puestas en contacto (mediante apreciación visual) y por último la viscosidad aproximada de la mezcla.

TABLA I

Productos ensayados para la fabricación del gel

Productos	Referencias comerciales	Fabricantes
Hidroxixelulosa	Klucel MF EP® Klucel HF EP®	Aldrich
Etilcelulosa	Aqualon 100 NF®	Hercules
Polisorbato	Montanox 80®	Seppic
Sílice coloidal	Aérosil R972® Aérosil R200®	Degussa France
Carboxipolimetileno	Carbopol 940® Carbopol 934®	Gattefosse
Polietilenglicol	Lutrol E4000® Lutrol E6000®	BASF France

ES 2 309 334 T3

Los resultados de los diferentes ensayos se resumen en la Tabla II. Todos los productos ensayados eran solubles en caliente en etanol. Únicamente la etilcelulosa era más o menos soluble en frío por igual. Además, la compatibilidad físico-química de la mezcla (ausencia de precipitación) era buena y la viscosidad satisfactoria. Por estas razones la etilcelulosa pareció el producto más adaptado.

TABLA II

Características de los productos ensayados

Productos	Solubilidad en etanol		Examen visual
	En frío	En caliente	
Hidroxipropilcelulosa	-	+	Después del enfriamiento, no homogéneo
Etilcelulosa	±	+	Gel límpido
Polisorbato	-	+	Viscosidad muy baja
Sílice coloidal	-	+	La viscosidad aparece únicamente después de algunos días
Carboxipolimetileno	-	+	Precipita después de la neutralización
Polietilenglicol	-	+	Precipita en frío

Fabricación de la preparación

Se han elaborado varias preparaciones con diferentes concentraciones de etilcelulosa mediante disolución respectivamente de 0,15, 0,45 y 0,75 g en 15 ml de etanol de una pureza de 70 a 90% en volumen, y preferentemente de 95% (d = 0,8), es decir, 1,22, 3,61 y 5,88% en peso del peso total de la preparación.

Se ha elegido la preparación cuya concentración de etilcelulosa era la más elevada. Se ha considerado una pérdida de 2,5% en el momento de la distribución en frascos, es decir, para cuarenta frascos, unas proporciones de 205 ml de alcohol al 95% (% en volumen) y 10,25 g de etilcelulosa.

Más generalmente, la etilcelulosa está presente a una concentración comprendida entre 0,5 y 15%, preferentemente 5,88% en peso del peso total de la preparación.

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (1998), la preparación se ha realizado en tres etapas: preparación del gel, repartición aseptica y esterilización del producto en el acondicionamiento final. En un primer momento, se ha mezclado el excipiente (etilcelulosa) con el etanol en un matraz de boca esmerilada estéril, en caliente, mediante agitación magnética y a reflujo hasta la disolución completa. El conjunto se dejó bajo agitación y con el reflujo durante quince minutos, y después bajo agitación hasta el enfriamiento con el fin de permitir la recondensación del alcohol en el matraz. El reacondicionamiento se realiza después bajo campana de flujo laminar horizontal en unos frascos engarzados estériles de 5 ml (bioblock 42065). Por último, tal como lo preconiza la Farmacopea Europea, los frascos se han esterilizado en autoclave por vapor saturado, a 121°C durante veinte minutos.

La última etapa de fabricación de la preparación, la adición de un polvo de compuesto opacificante tal como el óxido de tantalio o el óxido de tungsteno, se realiza en proporción variable para obtener una buena opacidad. Esta adición puede tener lugar al final de la fabricación antes del reacondicionamiento, o bien justo antes de practicar la intervención.

Por otro lado, siendo estos compuestos inertes y usados en muy baja cantidad, no modifican significativamente los resultados de los controles presentados a continuación sobre la preparación antes de su adición.

Controles efectuados

La conformidad de la preparación se ha verificado mediante un ensayo de esterilidad, unos controles químicos y físico-químicos.

Según las recomendaciones de la Farmacopea europea, se ha buscado la eventual presencia de agentes contaminantes mediante inoculación de 4 ml de la preparación en 250 ml de caldo tripticosa-soja para los gérmenes aeróbicos, tioglucolato para los gérmenes anaeróbicos y Sabouraud para las levaduras.

ES 2 309 334 T3

Los resultados del ensayo de esterilidad han confirmado la ausencia de agentes contaminantes en la preparación.

El contenido de alcohol se determinó después de la dilución de la muestra y de la incorporación del patrón inerte, el propanol-1, mediante cromatografía gaseosa con detección mediante ionización de llama. La separación se obtiene sobre una columna Porapak Q (80-100 "mesh" (malla), longitud 3 m) con nitrógeno como gas vector (1,2 bares) sobre un aparato Delsi DN200.

La dosificación del alcohol ha dado un valor de 802 g.l⁻¹.

No se ha realizado la dosificación específica del adyuvante de viscosidad, pero la concentración se ha estimado mediante el procedimiento de los residuos secos, operación que consiste en evaporar el etanol en una cuba termostataada a 110°C hasta un peso constante de la muestra.

El procedimiento de los residuos secos ha permitido correlacionar la concentración teórica de etilcelulosa con la medida experimentalmente, es decir, 5,88% en peso del peso total de la muestra.

La viscosidad de la preparación se ha medido con la ayuda de un viscosímetro de capilar denominado de Baumé (Prolabo). Se han efectuado varias series de medición a diferentes temperaturas y a diferentes concentraciones espesando la preparación.

Las mediciones de viscosidad han mostrado que, a temperatura constante, la viscosidad de la preparación aumentaba de manera exponencial con el contenido de etilcelulosa (Figura 1). Por el contrario, disminuía, siempre de manera exponencial, cuando la temperatura aumentaba (Figura 2).

Por último, el estudio de la estabilidad físico-química se realizó mediante un análisis en el tiempo de la evolución de los parámetros que definen la preparación, es decir, la viscosidad, el contenido de etanol y de agente de viscosidad. Las mediciones se han repetido a un día (D1), a ocho días (D8), a quince días (D15), a treinta días (D30).

Los resultados se recogen en la tabla III. Los coeficientes de variación inferiores al 3% demuestran la estabilidad de la mezcla hasta el D30, lo que permitirá determinar una fecha de caducidad para la preparación.

TABLA III

Parámetros físico-químicos en función del tiempo

Fecha	C _{etanol} (g.l ⁻¹)	V _{muestra} (ml)	P _{muestra} (g)	D _{muestra} (g.ml ⁻¹)	Residuo seco RS (g)	Relación RS/P _{muestra} (%)	Viscosidad (cp) *
D1	784	2	1,650	0,825	0,101	6,10	320
D8	821	2	1,720	0,850	0,103	5,97	339,5
D15	783	2	1,610	0,800	0,097	6,00	-
D30	820	2	1,670	0,830	0,099	5,92	332
Media	802	-	1,663	0,826	0,100	5,998	330,5
Desviación estándar	21,370	-	0,046	0,021	0,002	0,076	9,836
Coeficiente de variación	2,665	-	2,751	2,489	2,458	1,265	2,976
* cp: unidad farmacéutica							

Durante su inyección en un disco lumbar, la preparación permitió disminuir la presión intradiscal y disminuir así los dolores lumbares debidos a las hernias discales.

ES 2 309 334 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Preparación medicamentosa inyectable, **caracterizada** porque comprende por lo menos etilcelulosa soluble en frío en etanol, y por lo menos un compuesto que convierte dicha preparación en opaca a los rayos X.

2. Preparación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la etilcelulosa está presente a una concentración comprendida entre 0,5 y 15%, preferentemente 5,88% en peso total de la preparación.

10 3. Preparación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho compuesto que convierte la preparación en opaca a los rayos X es un óxido inerte.

4. Preparación según la reivindicación 3, **caracterizada** porque dicho compuesto que convierte la preparación en opaca a los rayos X es un óxido de tantalio.

15 5. Preparación según la reivindicación 3, **caracterizada** porque dicho compuesto que convierte la preparación en opaca a los rayos X es un óxido de tungsteno.

20 6. Preparación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho etanol tiene una pureza comprendida entre 70 y 99% en volumen, preferentemente 95%.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

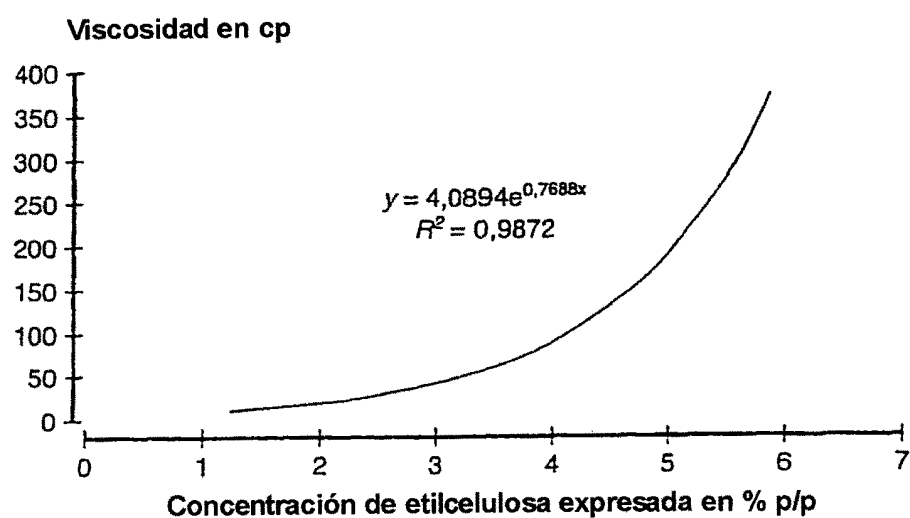


FIG. 2

