



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 482**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05105474 .0**

86 Fecha de presentación : **21.06.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1609481**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas para inyección que comprenden diclofenaco sódico, β -ciclodextrina y un polisorbato.**

30

Prioridad: **22.06.2004 IT MI04A1245**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73

Titular/es: **ALTERGON S.A.**
Via Dogana Vecchia, 2
6903 Lugano, CH

72

Inventor/es: **Zoppetti, Giorgio;**
Puppini, Nadia y
Pizzutti, Marco

74

Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 293 482 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

Composiciones farmacéuticas para inyección que comprenden diclofenaco sódico, β -ciclodextrina y un polisorbato.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas y, en particular, a una nueva composición farmacéutica para inyección basada en diclofenaco sódico.

Estado de la técnica

El diclofenaco sódico, es decir, la sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)-amino]bencenoacético, tiene una reconocida actividad antiinflamatoria y por esta razón se ha utilizado desde hace tiempo como principio activo en diversos tipos de formulaciones farmacéuticas utilizadas en el tratamiento de afecciones dolorosas, incluyendo estados postraumáticos y postoperatorios, y en todas las enfermedades reumáticas.

El diclofenaco actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, la principal causa de inflamación y de dolor. Para conseguir la máxima eficacia en el alivio del dolor, el principio activo debe alcanzar la circulación sistémica lo antes posible tras su administración, por lo que se ha favorecido la forma para inyección, especialmente en el tratamiento de inflamaciones agudas del sistema músculoesquelético.

Puesto que el diclofenaco sódico es un compuesto poco soluble en agua, las formulaciones farmacéuticas para inyección disponibles en la actualidad que se basan en este principio activo contienen una cantidad del mismo equivalente a 75 mg disueltos en 3 ml de disolvente compuesto de propilenglicol al 30% en volumen y de agua al 70% en volumen.

Sin embargo, esta formulación es incómoda para el paciente ya que es dolorosa; también dado que el volumen total de una dosis única, la administración sólo es posible mediante inyecciones intramusculares o intravenosas.

Para resolver estos problemas que se deben a la baja solubilidad en agua del diclofenaco, se prepararon composiciones en las que diclofenaco o sus sales se combinan con ciclodextrinas. Como de hecho es sabido por la bibliografía sobre el tema, las ciclodextrinas aumentan la solubilidad del diclofenaco, ya que forman un complejo soluble en agua con este principio activo.

Sin embargo, también es sabido que, incluso con la ayuda de hidroxipropil- β -ciclodextrina, no pueden obtenerse en ningún caso composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección en caso de que fuera necesario aumentar la concentración de diclofenaco sódico, por ejemplo de 25 mg/ml a 75 mg/ml, ya que pueden formarse cristales de diclofenaco sódico tal como se explica, por ejemplo, en la patente europea N° 658 347 B1.

Por tanto, aún no se ha resuelto el problema de identificar una formulación para inyección que contenga una concentración de diclofenaco sódico superior a 25 mg/ml pero sin las desventajas mencionadas anteriormente de composiciones farmacéuticas conocidas.

Resumen

El solicitante ha encontrado ahora que añadiendo un polisorbato, dentro de unos límites de concentración muy precisos, a una solución acuosa que contiene β -ciclodextrina y diclofenaco sódico a una concentración superior a 25 mg/ml de agua, puede prevenirse por completo la formación de cristales, de modo que las soluciones obtenidas se mantienen transparentes y estables a largo plazo, tanto a temperatura ambiente como a 4°C.

Por tanto, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para inyección, que comprende diclofenaco sódico a una concentración superior a 25 mg/ml de agua y una β -ciclodextrina, caracterizada porque comprende al menos un polisorbato, en una cantidad que oscila entre el 0,01 y el 0,06% en peso respecto al volumen total de la solución.

Las características y ventajas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se ilustrarán en detalle en la siguiente descripción.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra las dos curvas de las concentraciones plasmáticas de diclofenaco sódico frente al tiempo, 960 minutos después de la administración intramuscular (-♦-) y subcutánea (--Δ--) de la composición del Ejemplo 1, a tres voluntarios sanos.

Descripción detallada de la invención

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el polisorbato utilizado preferiblemente es polisorbato 20, o monolaurato de polioxietilensorbitán, disponible en el mercado con el nombre comercial de Tween® 20. La cantidad

ES 2 293 482 T3

de polisorbato en las composiciones de la invención debe estar entre el 0,01 y el 0,06% en peso respecto al volumen total de la solución.

5 El solicitante ha encontrado que si se usa el mismo polisorbato en concentraciones fuera del intervalo mencionado anteriormente, no se consigue un resultado satisfactorio en términos de la estabilidad de la composición, a temperatura ambiente o a 4°C.

10 Como se muestra a continuación en este documento en el ejemplo comparativo 2, las concentraciones de polisorbato inferiores a 0,01% p/v dan lugar a composiciones no satisfactorias en términos de solubilidad del diclofenaco a bajas temperaturas; de hecho, después de un periodo de almacenamiento relativamente corto a 4°C, se forman en la solución cristales de diclofenaco. A partir del ejemplo comparativo 3 mostrado en este documento a continuación, es evidente que casos de concentraciones de polisorbato superiores a 0,06% p/v proporcionan resultados igualmente insatisfactorios en términos de estabilidad de la solución, si se almacena a temperatura ambiente.

15 Según una realización especialmente preferida de las presentes composiciones farmacéuticas, la cantidad de polisorbato es igual al 0,05% en peso respecto al volumen total de la solución.

Según una realización preferida de la invención, la relación molar de diclofenaco sódico respecto a β -ciclodextrina oscila entre 1:1 y 1:1,3.

20 La β -ciclodextrina preferiblemente es hidroxipropil- β -ciclodextrina.

25 Además del principio activo, ciclodextrina y polisorbato, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables elegidos entre aquellos que convencionalmente se utilizan en las composiciones farmacéuticas para conseguir una solución que se puede inyectar por vía intramuscular o subcutánea, y útiles para el tratamiento de afecciones dolorosas.

Las composiciones de la invención pueden prepararse en diversas formulaciones, en particular, según la dosis unitaria preferida de 75 mg de diclofenaco sódico.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mezclando una solución acuosa de polisorbato con una solución acuosa de ciclodextrina y añadiendo, a continuación, el diclofenaco sódico.

35 Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas, preparadas en forma de soluciones acuosas como se describe anteriormente, son estables a largo plazo y no han mostrado formación de cristales durante al menos tres meses después de la preparación, a temperatura ambiente o a 4°C.

Ejemplo 1

Preparación del complejo diclofenaco sódico e hidroxipropil- β -ciclodextrina con Tween[®] 20 al 0,05% p/v

40 Se preparan las siguientes dos soluciones:

- Solución A: Se disuelven 1.003 mg de Tween[®] 20 en 20 ml de agua desionizada.

45 - Solución B: Se disuelven 6,6 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina mediante agitación, en aproximadamente 10 ml de agua desionizada, hasta que se obtiene una solución incolora transparente. A la solución B se le añaden con agitación 1,50 g de diclofenaco sódico y 0,2 ml de la Solución A preparada como se describe anteriormente. A continuación, la solución se ajusta a un volumen final de 20 ml con agua desionizada y se mantiene con agitación durante aproximadamente 40 minutos.

50 Después de la filtración a través de un filtro de 0,22 μ m, se obtiene una solución incolora transparente que, mediante análisis UV, se encontró presentaba una concentración de diclofenaco sódico de 72,91 mg/ml.

55 Esta solución, envasada y conservada según los procedimientos normales adoptados para formulaciones farmacéuticas para inyección, se mantuvo transparente durante al menos 3 meses sin que se observara formación de cristales, tanto a temperatura ambiente como a 4°C.

Ejemplo 2

(Comparativo)

60 *Preparación del complejo diclofenaco sódico e hidroxipropil- β -ciclodextrina con Tween[®] 20 al 0,005% p/v*

Se preparan las siguientes dos soluciones:

65 - Solución A: Se disuelven 100,3 mg de Tween[®] 20 en 20 ml de agua desionizada.

- Solución B: Se disuelven 6,6 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina mediante agitación, en aproximadamente 10,0 ml de agua desionizada, hasta que se obtiene una solución incolora transparente.

ES 2 293 482 T3

A la solución B se añaden con agitación 1,51 g de diclofenaco sódico y 0,2 ml de la solución A preparada como se describe anteriormente. A continuación, la solución se ajusta a un volumen final de 20 ml con agua desionizada y se mantiene con agitación durante aproximadamente 40 minutos. Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de 0,22 μm , para obtener una solución incolora transparente que, mediante análisis UV, se encontró presentaba una concentración de diclofenaco sódico de 79,14 mg/ml.

Esta solución, envasada y conservada según los procedimientos normales adoptados para las formulaciones farmacéuticas para inyección, se mantuvo transparente durante más de 3 meses a temperatura ambiente sin que se observara la formación de cristales, mientras que a 4°C sí se formaban cristales de diclofenaco, en las formas de sales de ácido y de base, sólo después de 1 mes.

Ejemplo 3

(Comparativo)

Preparación del complejo diclofenaco sódico e hidroxipropil- β -ciclodextrina con Tween® 20 al 0,18% p/v

Se disuelven 17,4 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina mediante agitación, en aproximadamente 28 ml de agua desionizada, hasta que se obtiene una solución incolora transparente. Se añaden con agitación 3,75 g de diclofenaco sódico y 90,1 mg de Tween® 20. A continuación, la solución se ajusta a un volumen final de 50 ml con agua desionizada y se mantiene con agitación durante aproximadamente 40 minutos. Entonces, la solución se filtra a través de un filtro de 0,22 μm , para obtener una solución incolora transparente que, mediante análisis UV, se encontró presentaba una concentración de diclofenaco sódico de 80,49 mg/ml.

La solución se envasó y conservó según los procedimientos normales adoptados para las formulaciones farmacéuticas para inyección. La solución conservada a 4°C se mantuvo transparente, mientras que se observada turbidez en la misma solución conservada a temperatura ambiente después de tan sólo una semana.

Ejemplo 4

Farmacocinética subcutánea en humanos

La solución preparada como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 y que contenía 72,91 mg/ml de diclofenaco sódico, se esterilizó mediante un procedimiento de esterilización por filtración en condiciones asépticas, en viales que contenían 75 mg de diclofenaco sódico por unidad.

Se inyectó por vía subcutánea una dosis de solución estéril (75 mg) en la parte superior del muslo de tres voluntarios sanos, de los cuales se había obtenido una muestra de sangre antes de la administración y a intervalos de tiempo de hasta 960 minutos tras la administración.

En la Figura 1 se muestra el cambio en los niveles de diclofenaco sódico en plasma con el tiempo, indicado por la curva discontinua con triángulos que se corresponden con los valores individuales encontrados.

Ejemplo 5

Farmacocinética intramuscular en humanos

La solución preparada como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 y que contenía 72,91 mg/ml de diclofenaco sódico, se esterilizó mediante un procedimiento de esterilización por filtración en condiciones asépticas, en viales que contenían 75 mg de diclofenaco sódico por unidad.

Se inyectó por vía intramuscular una dosis de solución estéril (75 mg) en la parte superior del muslo de tres voluntarios sanos de los cuales se había obtenido una muestra de sangre antes de la administración y a intervalos de tiempo de hasta 960 minutos tras la administración.

En la Figura 1, se muestra el cambio en los niveles de diclofenaco sódico en plasma con el tiempo, indicado por la curva discontinua con rombos que se corresponden con los valores individuales encontrados.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica para inyección en forma de solución acuosa, que comprende diclofenaco sódico a una concentración superior a 25 mg/ml de agua y una β -ciclodextrina, **caracterizada** porque comprende al menos un polisorbato, en una cantidad que oscila entre 0,01 y 0,06% en peso respecto al volumen total de la solución.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polisorbato es polisorbato 20.

10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polisorbato está presente en una cantidad igual al 0,05% en peso respecto al volumen total de la solución.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la relación molar de diclofenaco sódico respecto a β -ciclodextrina está comprendida entre 1:1 y 1:1,3.

15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha β -ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.

20 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la concentración de diclofenaco sódico es de 75 mg/ml de solución.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de una dosis unitaria que contiene 75 mg de diclofenaco sódico.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

