



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 828**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 38/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08761739 .5**  
96 Fecha de presentación : **04.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2117510**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica parenteral y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **09.01.2007 FR 07 00127**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.07.2011**

73 Titular/es: **PHYSICA PHARMA**  
**Château Bersol, Bât. 2**  
**218/228, avenue du Haut-Lévêque**  
**33600 Pessac, FR**

72 Inventor/es: **Broussaud, Olivier;**  
**Pougnas, Jean-Luc y**  
**Calvet, Nicolas**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

**ES 2 362 828 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

Composición farmacéutica parenteral y su procedimiento de preparación

5 La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica bajo la forma de una emulsión acuosa que comprende un principio activo poco soluble en agua, con la exclusión del Propofol, y que es particularmente apto para ser administrado por inyección intravenosa, y un procedimiento para la preparación de esta composición. La invención se aplica de manera más general para administraciones parenterales de esta composición, por ejemplo por aplicación cutánea.

10 El Propofol (esto es, el 2,6-diisopropilfenol) es un agente anestésico líquido bien conocido que se utiliza desde los inicios de la década de 1980 en las composiciones farmacéuticas bajo la forma de emulsiones acuosas para inyecciones intravenosas. A causa de la baja solubilidad del Propofol en agua resultante de su naturaleza lipofílica, se ha buscado optimizar las formulaciones intravenosas que contienen Propofol con el fin de disolver completamente este principio activo en una composición que induzca una tolerancia satisfactoria para el organismo.

15 La Solicitud de Patente PCT/EP2005/008739 del 8 de Julio de 2005 a nombre de la Solicitante tuvo principalmente por objeto remediar los inconvenientes siguientes de las composiciones anteriores bajo la fórmula de emulsiones acuosas inyectables con base en Propofol que eran generalmente, ya sea de tipo macroemulsión opaca a causa de una cantidad elevada de triglicéridos y/o de fosfolípidos, bien sea de tipo microemulsión clara desprovista de triglicéridos pero que presentaba una relación másica (m/m) sistema solubilizante/Propofol relativamente elevada, pudiendo generar efectos secundarios indeseables después de la inyección intravenosa. Según esta Solicitud de Patente, el sistema solubilizante comprendía, a título de tensoactivo iónico, una sal metálica monovalente de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono y a título de tensoactivo no iónico, un polietilenglicol hidroxistearato.

25 Se hace referencia a los siguientes documentos:

30 D1 JEON IL-SOON ET AL: "Preparation and evaluation of paclitaxel nano-particle delivery system for parenteral formulations" BIOSIS, août 2005 (2005-08), XP002429519 D2 GONZALEZ ET AL: "In vitro characterization of an emulsion pre-concentrate formulation D2 designed for the oral administration of poorly soluble compounds" PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE BIOACTIVE MATERIALS, XX, XX, vol. 28, 23 de junio de 2001 (2001-06-23), páginas 754-755, XP009089496 ISSN: 1022-0178

35 D3 JUMAA MUHANNAD ET AL: "Lipid emulsions as a novel system to reduce the hemolytic D3 activity of lytic agents: Mechanism of the protective effect" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 9, no. 3, enero 2000 (2000-01), páginas 285-290, XP002451267 ISSN: 0928-0987 D4 WO 97/25977 A (CIBA GEIGY AG [CH]; TIEMESSEN HARRY [DE]) 24 de julio de 1997 (1997-07-24)

D5 WPI WORLD PATENT INFORMATION DERWENT, DERWENT, GB, vol. 43, no. 92, 9 de septiembre de 1992 (1992-09-09), XP002031188

40 D1, D2, D4, D5, no describen el sistema solubilizante que comprende al menos una sal metálica monovalente de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono tal como el oleato de sodio, y al menos un PEG hidroxistearato (solutol H15).

45 D3 no se relaciona con una composición farmacéutica per se, no probándose ningún principio activo, ni mencionándose incluso en este artículo. No está dirigido a resolver el problema de solubilización de un principio activo sensiblemente insoluble en agua.

50 Se conocen por otro lado otras composiciones farmacéuticas inyectables bajo la forma de emulsiones acuosas cuyo principio activo presenta una solubilidad baja en el agua pero no está constituido de Propofol. Entre estas composiciones conocidas, se pueden citar por ejemplo las descritas en el documento EP-A-874 621, que comprende:

- A título de principio activo una ciclosporina particular que es la  $\{3\text{'-desoxi-3-oxo-MeBmt}\}^1 - \{\text{Val}\}^2$  - ciclosporina.
- A título de sistema solubilizante de este principio activo, ya sea un fosfolípido tal como el palmitoil oleato fosfatidilglicerol de sodio (POPG- Na), ya sea una sal de un ácido carboxílico saturado o insaturado que tiene de 12 a 24 átomos de carbono tal como el oleato de sodio.

55 Un inconveniente principal de la composición según este último documento reside principalmente en el tamaño medio comprendido entre 250 nm y 500 nm de las micelas obtenidas en las emulsiones formadas, lo que puede conllevar potencialmente problemas de esterilización del producto final cuanto ésta no puede hacerse por calor (en autoclave) o por radioesterilización. En este caso, es necesario recurrir a una filtración esterilizadora a través de una membrana cuyo tamaño de poro es del orden de 220 nm. El producto final según este documento debe entonces presentar un tamaño medio de las micelas inferior a 220 nm, con el fin de evitar cualquier riesgo de retención del principio activo en la membrana o de desestabilización del sistema disperso.

60 Un objetivo de la presente invención es remediar este inconveniente, y este objetivo se alcanza puesto que la Solicitante acaba de descubrir de una manera sorprendente que un sistema solubilizante que comprende en combinación al menos una sal metálica monovalente farmacéuticamente aceptable de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono y al menos un polietilenglicol hidroxistearato, permite optimizar la solubilización de un principio activo poco soluble en agua, con la exclusión del Propofol y que puede ser ventajosamente un polipéptido cíclico bajo la forma de polvo tal como la ciclosporina A, para la obtención de una composición farmacéutica bajo la forma de una emulsión acuosa apta

para ser administrada por inyección intravenosa y que presenta micelas de tamaño medio inferior a 200 nm, permitiendo en caso de necesidad una esterilización por filtración a través de una membrana.

5 Se notará que la presente invención se basa en el efecto de sinergia inesperada y ventajosa de la combinación de estos dos tensoactivos iónico y no iónico, en comparación con el estado de la técnica anterior que divulga aisladamente, bien sea la sal metálica con un principio activo según la invención (ver el documento precitado EP-A-874 621), bien sea el polietilenglicol hidroxistearato con Propofol (ver por ejemplo el documento WO-A-00/78301).

10 Según otra característica ventajosa de la invención, la dicha composición comprende agua según una fracción másica igual o superior a 30% y, preferiblemente, igual o superior a 50%, pudiendo esta composición ser por ejemplo inyectada así directamente en los vasos sanguíneos (esto es, con o sin dilución de esta composición anterior a la inyección).

15 Ventajosamente, las micelas presentes en la composición según la invención tienen un tamaño medio inferior a 100 nm e, incluso más ventajosamente, inferior o igual a 60 nm. Esto da como resultado que la dicha composición puede ser entonces translúcida, incluso sensiblemente clara, mientras que es relativamente opaca para los tamaños medios de micelas comprendidas entre 100 nm y 200 nm.

20 Preferiblemente, el principio activo utilizable según la invención es a base de un polvo sólido a temperatura ambiente, a diferencia del Propofol que se presenta bajo la forma de un líquido a temperatura ambiente.

Igualmente a título preferencial, este principio activo según la invención presenta una solubilidad acuosa a temperatura ambiente (aproximadamente a 22°C) que es inferior a 300 µg/mL y, preferiblemente, inferior a 150 µg/mL (la solubilidad del Propofol en el agua a esta misma temperatura es del orden de 160 µg/mL).

25 A título más preferencial, el principio activo de la invención presenta una solubilidad acuosa a temperatura ambiente que es inferior a 125 µg/mL y, a título incluso más preferencial, inferior a 100 µg/mL, incluso inferior o igual a 20 µg/mL, como es particularmente el caso de la ciclosporina A (polipéptido monocíclico con 11 aminoácidos) cuya solubilidad en el agua a temperatura ambiente es de aproximadamente 6 µg/mL.

30 De una manera general, se notará que el principio activo utilizable según la invención puede ser utilizado indiferentemente bajo su forma de base o bajo forma de sal, hidrato, solvato o isómero.

35 Según otra característica de la invención, la dicha composición farmacéutica está ventajosamente desprovista de cualquier triglicérido y de cualquier fosfolípido.

Preferiblemente, el ácido graso antes dicho o una al menos de las dichas sales metálicas es un monoácido carboxílico que tiene de 8 a 18 átomos de carbono y, a título aún más preferencial, el dicho ácido graso es un ácido alifático saturado o insaturado y comprende de 16 a 18 átomos de carbono, tal como el ácido oleico.

40 Con respecto al metal utilizado por la dicha o una al menos de las dichas sales metálicas, se trata ventajosamente de sodio o de potasio.

Incluso más preferiblemente, la dicha o una al menos de las dichas sales metálicas es oleato de sodio.

45 Igualmente a título preferencial, el dicho o uno al menos de los dichos polietilenglicol hidroxistearatos comprende de 10 a 25 unidades de óxido de etileno y, a título incluso más preferencial, comprende 15 unidades de óxido de etileno (se trata entonces del PEG-15 hidroxistearato).

50 Así, según un ejemplo preferencial de realización de la invención, el dicho sistema solubilizante comprende en combinación oleato de sodio y PEG-15 hidroxistearato (por ejemplo comercializado bajo la denominación "Solutol HS15") mezclados ventajosamente con la ciclosporina A.

55 Ventajosamente la dicha composición farmacéutica según la invención comprende además un sistema adyuvante que incluye por ejemplo:

- al menos un solvente, tal como un polietilenglicol, el etanol o el propilenglicol a título de adyuvantes y/o
- al menos un compuesto polioxietilénico que puede ser por ejemplo un poloxámero (por ejemplo el poloxámero 188) y/o un éster polioxietilénico de sorbitano (por ejemplo el mono-oleato polioxietilénico de sorbitano con 200 unidades oxietileno, incluso llamado "polisorbato 80", igualmente a título de adyuvantes, y/o
- 60 - un agente de control del pH, un agente de control de la osmolaridad y/o un agente de estructura (que permite estabilizar el sistema disperso), igualmente a título de adyuvantes.

65 Ventajosamente, la dicha composición farmacéutica según la invención es tal que la relación másica (m/m) sistema solubilizante/principio activo es inferior o igual a 15 e, incluso más ventajosamente, inferior o igual a 10, incluso inferior o igual a 5.

Según otra característica de la invención, la relación másica (m/m) de la dicha o de las dichas sales metálicas sobre el dicho principio activo es ventajosamente inferior a uno y, preferiblemente, inferior a 0,05.

Igualmente de manera ventajosa, la relación másica (m/m) del dicho o de los dichos polietilenglicol hidroxistearatos a las dichas sales metálicas se encuentra en un intervalo que va de 10 a 130.

5 Según la invención, la dicha composición farmacéutica puede ser preparada agregando un principio activo sensiblemente insoluble en el agua, con la exclusión del Propofol, estando este principio activo previamente disuelto en un solvente, una mezcla acuosa que comprende:

- 10 (i) agua, preferiblemente según una fracción másica en la composición igual o superior a 30% incluso igual o superior a 50%,
- (ii) un sistema solubilizante del dicho principio activo que comprende al menos una sal metálica monovalente farmacéuticamente aceptable de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono, tal como oleato de sodio, y al menos un polietilenglicol hidroxistearato, tal como el PEG-15 hidroxistearato y
- 15 (iii) un sistema adyuvante que comprende al menos:
- al menos un solvente idéntico o diferente al dicho solvente de disolución del principio activo, tal como un polietilenglicol, etanol o propilenglicol, y/o
  - al menos un compuesto polioxietilénico, tal como un poloxámero (por ejemplo el poloxámero 188) y/o un éster polioxietilénico de sorbitano (por ejemplo el mono-oleato polioxietilénico de sorbitano con 20 unidades oxietileno, incluso llamado "polisorbato 80"), y/o
  - un agente de control del pH, un agente de control de la osmolaridad y/o un agente de estructura (que permite estabilizar el sistema disperso).
- 20

25 Según un ejemplo de utilización de este procedimiento de preparación según la invención, en una primera etapa, se disuelve en al menos un solvente del dicho principio activo, utilizado bajo una forma física sólida a temperatura ambiente.

Después de esta disolución, se añade el tensoactivo no iónico, tal como el PEG-15 hidroxistearato. Después de la homogenización, se agrega el dicho sistema adyuvante, tal como los agentes de estructura y de osmolaridad. Paralelamente a esta segunda etapa, se prepara la fase acuosa disolviendo en el agua el tensoactivo iónico, tal como el oleato de sodio.

30

Se agrega entonces esta fase acuosa a la solución que contiene el principio activo y el dicho tensoactivo no iónico, hasta la obtención de una solución homogénea. Luego, si es necesario se introduce allí bajo agitación los agentes de pH.

35

Las características precitadas de la presente invención, así como otras, serán mejor comprendidas con la lectura de la descripción siguiente de un ejemplo de realización de la invención, dado a título ilustrativo y no limitante.

#### 40 Ejemplo de Preparación de una Composición Farmacéutica Según la Invención a Base de Ciclosporina A

Para preparar esta composición se utilizan medios de mezcla corrientemente utilizados en el laboratorio, y se utiliza el procedimiento siguiente:

- 45 - etapa (i): en un recipiente apropiado, se mezcla la ciclosporina con un solvente tal como un polietilenglicol, luego se calienta esta mezcla a 40°C;
- etapa (ii): una vez disuelta la ciclosporina, se añade a la disolución obtenida un tensoactivo no iónico, tal como el PEG-15 hidroxistearato. Se calienta entonces el conjunto a 40°C bajo agitación hasta una completa homogenización.
- 50 Una vez homogenizado, se enfría el producto obtenido hasta la temperatura ambiente;
- etapa (iii): para la obtención de la fase acuosa, se disuelve en el agua un tensoactivo iónico, tal como el oleato de sodio, hasta la obtención de una solución translúcida; luego
- etapa (iv): se agrega bajo agitación esta fase acuosa a la solución obtenida en la Etapa (ii), hasta la obtención de una solución homogénea clara o translúcida.
- 55

Se midió el tamaño medio de las micelas obtenidas en la emulsión acuosa correspondiente gracias a un aparato comercializado por la sociedad MALVERN bajo la denominación "ZetaSizer Nano".

60 La composición según la invención así preparada presenta la formulación siguiente, expresada en fracciones másicas (m/m) de ingredientes:

	Principio Activo	
	Ciclosporina A	0,5%
	Sistema Solubilizante	
65	Oleato de Sodio	0,05%
	PEG-15 Hidroxistearato	5%
	(Solutol HS 15)	
	Sistema Adyuvante	

## ES 2 362 828 T3

PEG 400	2%
Agua Para Inyectar	Hasta 100% esto es 92, 45%

5 Esta composición según la invención presenta un tamaño medio de micelas de aproximadamente 60 nm, confiriéndole así un aspecto claro.

10 Se notará que la relación másica (m/m) sistema solubilizante/principio activo de esta composición era sensiblemente igual a 10 lo que, combinado con el tamaño medio de las micelas relativamente reducido y con la fracción másica de agua muy elevada (mas de 90%), hacía inyectable la composición obtenida tal cual o después de la dilución en los vasos sanguíneos con riesgos mínimos de alteración de propiedades fisiológicas del organismo (por ejemplo intolerancia, hemólisis, etc.).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica bajo forma de emulsión acuosa que comprende un principio activo sensiblemente insoluble en el agua, con exclusión del Propofol, y un sistema solubilizante de este principio activo, siendo la dicha composición apta para ser administrada por inyección intravenosa, caracterizada por que el dicho sistema solubilizante comprende al menos una sal metálica monovalente farmacéuticamente aceptable de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono, y al menos un polietilenglicol hidroxistearato.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende agua según una fracción másica igual o superior a 30%, preferiblemente igual o superior a 50%, pudiendo la dicha composición ser inyectada por ejemplo directamente en los vasos sanguíneos.
- 15 3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende micelas que presentan un tamaño medio inferior a 200 nm, preferiblemente inferior a 100 nm y, más preferiblemente, inferior o igual a 60 nm.
- 20 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el dicho principio activo es a base de un polvo sólido a la temperatura ambiente.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que el dicho principio activo presenta una solubilidad acuosa a la temperatura ambiente que es inferior a 300 µg/mL, preferiblemente inferior a 150 µg/mL, más preferiblemente inferior a 125 µg/mL y, más preferiblemente, inferior 100 µg/mL.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada por que la dicha solubilidad acuosa es inferior o igual a 20 µg/mL.
- 35 7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que está desprovista de cualquier triglicérido y de cualquier fosfolípido.
- 40 8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el ácido graso de la dicha o de una al menos de las dichas sales metálicas es un monoácido carboxílico que tiene de 8 a 18 átomos de carbono.
- 45 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que el dicho ácido graso es un ácido alifático saturado o insaturado y comprende de 16 a 18 átomos de carbono tal como el ácido oleico.
- 50 10. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el metal de la dicha o de una al menos de las dichas sales metálicas es el sodio o el potasio.
- 55 11. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 y 10, caracterizada por que la dicha o una al menos de las dichas sales metálicas es oleato de sodio.
- 60 12. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el dicho o uno al menos de los dichos polietilenglicol hidroxistearatos comprende de 10 a 25 unidades de óxido de etileno, preferiblemente 15 unidades de óxido de etileno.
- 65 13. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además al menos un compuesto polioxietilénico a título de adyuvantes, preferiblemente un poloxámero o bien un éster polioxietilénico de sorbitano, tal como el mono-oleato polioxietilénico de sorbitano con 20 unidades oxietilénicas (polisorbato 80).
14. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además al menos un solvente, tal como un polietilenglicol, etanol o un polietilenglicol a título de adyuvantes.
15. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 6, caracterizada por que el dicho principio activo es un polipéptido cíclico, tal como la ciclosporina A.
16. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la relación másica (m/m) sistema solubilizante/principio activo es inferior o igual a 15.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada por que la relación másica (m/m) sistema solubilizante/principio activo es inferior o igual a 10 y, preferiblemente, inferior o igual a 5.
18. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la relación másica (m/m) de la dicha o de las dichas sales metálicas sobre el dicho principio activo es inferior a uno y, preferiblemente, inferior a 0,05.

19. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la relación másica (m/m) del dicho o de los dichos polietilenglicol hidroxistearatos en las dichas sales metálicas se encuentra en un intervalo que va a de 10 a 130.
- 5 20. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que comprende la adición de un principio activo sensiblemente insoluble en el agua, con exclusión del Propofol, estando este principio activo previamente disuelto en un solvente, con una mezcla acuosa que comprende:
- 10 (i) agua, preferiblemente según una fracción másica en la dicha composición igual o superior a 30%,  
 (ii) un sistema solubilizante del dicho principio activo que comprende al menos una sal metálica monovalente farmacéuticamente aceptable de un ácido graso que tiene de 5 a 23 átomos de carbono, tal como el oleato de sodio, y al menos un polietilenglicol hidroxistearato, tal como el PEG-15 hidroxistearato, y
- 15 (iii) un sistema adyuvante que comprende al menos dos:
- un solvente idéntico o diferente al dicho solvente de disolución del principio activo, tal como un polietilenglicol, etanol o propilenglicol y/o
  - un compuesto polioxietilénico, tal como un poloxámero (por ejemplo el poloxámero 180) y/o un éster polioxietilénico de sorbitano (por ejemplo el mono-oleato polioxietilénico de sorbitano con 20 unidades de oxietileno, llamado "polisorbato 80"), y/o
  - un agente de control del pH, un agente de control de la osmolaridad y/o un agente de estructura.
- 20