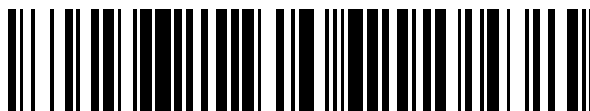


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 626**

51 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09176632 .9**
96 Fecha de presentación: **20.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2191820**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE MELOXICAM.**

30 Prioridad:
01.12.2008 TR 200809200

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
BÜYÜKDERE CAD. DEREBOYU SOK. ZAGRA
ISMERKEZI C BLOK MASLAK
34398 ISTANBUL, TR

72 Inventor/es:
Turkyilmaz, Ali;
Turp, Hasan Ali y
Akdogan, Devdet

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 374 626 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

Formulaciones farmacéuticas de meloxicam.

5 Aspecto técnico

La presente invención es una formulación farmacéutica novedosa de disolución acuosa de meloxicam libre de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) en combinación con meglumina para administración por vía oral o parenteral que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden N,N-dimetilacetamida y propilenglicol para tratar mamíferos, preferentemente animales.

Más específicamente, la disolución acuosa de meloxicam libre de EDTA comprende N,N-dimetilacetamida y propilenglicol en una relación de entre 1:2 a 1:15 (peso/peso). La relación particularmente preferida es 1:5 (peso/peso).

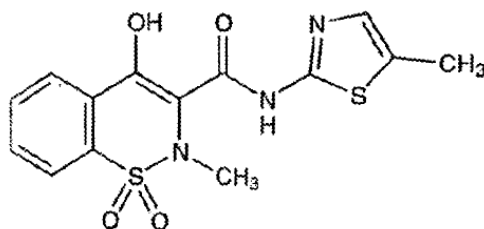
15

Antecedentes de la invención

El meloxicam, un derivado del oxicam, es un miembro del grupo ácido enólico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se informa que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y ejerce potente actividad antiinflamatoria, antirreumática y antipirética.

20

El nombre químico del meloxicam es 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dióxido y su estructura química se muestra en la fórmula 1.



25

Fórmula 1

El meloxicam es un fármaco hidrófobo y difícil de disolver en disolución acuosa. La meglumina puede aumentar la solubilidad del meloxicam en disolución acuosa (Zhao, J., Zhang, J.-S., *Journal of China Pharmaceutical University*, "Study on the solubilization of meloxicam in meglumine aqueous solution", 2003, vol. 34, nº 5, resumen). La meglumina es una base orgánica usada como agente de ajuste del pH y agente solubilizante (*Handbook of pharmaceutical excipients fourth edition*, Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Weller, Paul J., páginas 381 y 382).

30

En la técnica anterior hay muchas patentes que se refieren al uso de meloxicam con sales de meglumina. El documento US 4 233 299 (Boehringer Ingelheim GmbH), 16/12/1977, describe meloxicam y la sal de sodio y meglumina (sal de N-metil-D-glucamina) del mismo. Además, ésta solicitud muestra el ejemplo del 0,2% de disolución inyectable de meloxicam que consiste en la sal de meglumina de la sustancia activa, cloruro sódico y agua.

35

La solicitud EP 0 945 134 A1 (Boehringer Ingelheim Pharma KG), 27/03/1998, desvela las características de solubilidad dependientes del pH de meloxicam y sus sales, es decir, la sal de sodio, la sal de amonio y la sal de meglumina, en disolución acuosa.

40

El documento EP 1 299 107 B1 (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH), 20/06/2000, se refiere a una disolución acuosa libre de ciclodextrina de meloxicam que es adecuada para administración oral o parenteral que contiene una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica y uno o más excipientes adecuados seleccionados de EDTA, ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico y ácido fosfórico o las sales de los mismos. La formulación que contiene una alta concentración de sustancia activa en una disolución libre de partículas y es estable a largo plazo es adecuada para tratar dolor, inflamación, fiebre, mastitis aguda, diarrea, cojera, problemas con el aparato locomotor y enfermedades respiratorias en animales, preferentemente mastitis aguda, diarrea, cojera, problemas con el aparato locomotor y enfermedades respiratorias en animales de granja grandes.

50

La solicitud US 2003 0119825 A1 (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH), 12/12/2001, describe una disolución de meloxicam libre de partículas estable altamente concentrada adecuada para administración por inyección sin aguja que contiene de 35 a 100 mg/ml de sal de meloxicam disuelta y uno o más aditivos adecuados para tratar enfermedades respiratorias e inflamación en mamíferos.

5

La solicitud PCT WO 05/105101 A1 (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH), 29/04/2004, se refiere al uso de una formulación que contiene meloxicam o sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o más vehículos y uno o más aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos, particularmente mastitis.

10

La solicitud PCT WO 06/000306 A1 (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH), 23/06/2004, se refiere al uso de una formulación que contiene meloxicam o sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o más vehículos y uno o más aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento de casos de mastitis leve y/o moderada.

15

El meloxicam es prácticamente insoluble en agua y muy ligeramente soluble en alcohol. La meglumina puede aumentar la solubilidad del meloxicam en disolución acuosa, pero no es suficiente para derivar una disolución acuosa absoluta y clara. Con el fin de tener esto se necesita un procedimiento de calentamiento o se usan otros agentes solubilizantes. En la técnica anterior se usa un procedimiento de calentamiento a 90°C para preparar una formulación farmacéutica de una disolución acuosa de meloxicam.

20

El EDTA se usa para formar complejos solubles en agua estables. En la presente invención, los inventores reivindican una disolución acuosa novedosa y mejorada sin usar EDTA para formar una formulación farmacéutica estable y sin usar un procedimiento de calentamiento a 90°C los inventores obtienen una disolución de meloxicam apropiada en combinación con meglumina.

25

Una de las realizaciones de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de disolución acuosa de meloxicam libre de EDTA estabilizada con meglumina sin usar el procedimiento de calentamiento para la administración por vía oral o parenteral que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden N,N-dimetilacetamida y propilenglicol.

30

Este procedimiento también es respetuoso con el medioambiente debido a su corta duración y no usa en alto grado un procedimiento de calentamiento.

35 Descripción de la invención

La presente invención es una disolución acuosa de meloxicam libre de EDTA que comprende meglumina y ciertos excipientes, o complejo de excipientes que se selecciona del grupo que comprende de N,N-dimetilacetamida, propilenglicol, povidona, éter dimetilico, acetato de etilo, polietilenglicol.

40

Sorprendentemente se ha encontrado que cuando se usan la N,N-dimetilacetamida y el propilenglicol, no se necesita usar una etapa de calentamiento para disolver fácilmente el meloxicam. Además, sin usar un procedimiento de calentamiento los inventores están más seguros de la estabilidad a largo plazo de la disolución.

El problema subyacente a la presente invención es proporcionar una disolución acuosa de meloxicam libre de EDTA que se disuelva altamente sin usar el procedimiento de calentamiento. Sorprendentemente se ha encontrado que con la adición de N,N-dimetilacetamida y propilenglicol a la presente formulación farmacéutica se obtiene una disolución de meloxicam apropiada.

Por tanto, se han hecho varios estudios para alcanzar la mejor solubilidad del complejo de meloxicam y meglumina en criterios apropiados. Como resultado de esto, una solubilidad apropiada de la formulación usando el complejo de N,N-dimetilacetamida y propilenglicol se obtiene preferentemente en una relación de entre 1:2 a 1:15 (peso/peso). La relación particularmente preferida es 1:5 (peso/peso).

En realizaciones preferidas, la disolución de meloxicam acuosa libre de EDTA de la presente invención comprende

1,0 al 8,0% de meloxicam

1,0 al 5,0% de meglumina

5,0 al 30,0% de N,N-dimetilacetamida

60 50,0 al 90,0% de propilenglicol

0,1 al 1,5% de povidona K-17

Puede ser ventajoso si la formulación que contiene un medio acuoso según la invención tiene un valor de pH en el intervalo alcalino. En la región más alcalina, la formulación que contiene meloxicam tiende a ser una disolución acuosa verdadera, mientras que en la región más ácida tiende a ser una suspensión. La formulación de la presente invención debe tener un intervalo de pH de 8 a 10, preferentemente de 8 a 9.

5 Por tanto, según la técnica anterior, las sustancias tampón se usan para mantener un valor de pH de 8 a 10, preferentemente de 8 a 9. En la presente invención los inventores obtuvieron sorprendentemente el pH óptimo sin usar una sustancia tampón. La N,N-dimetilacetamida es una sustancia básica y la adición de meglumina por sí misma ayudó a obtener el pH óptimo.

10 Las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen disoluciones, suspensiones, cualquier tipo de formulaciones en inyección, por ejemplo, tal como inyección sin aguja intracutánea o subcutánea o jeringuillas listas para usar, o formulaciones en inyección para administración parenteral tal como inyección i.v. o i.m.. La preparación de formas farmacéuticas de este tipo es muy conocida por sí misma a partir de la técnica anterior.

15 También pueden usarse solubilizantes, por ejemplo propilenglicol, polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, propileno carbonato, aceite de ricino de polioxilo 35, aceite de ricino, polisorbato, monoestearato de propilenglicol, glicofurol, glicerol, sorbitol, manitol, xilitol, povidona, N,N-dimetilacetamida y lecitina. Particularmente se prefieren propilenglicol, N,N-dimetilacetamida, povidona, polietilenglicoles, pero especialmente propilenglicol y
20 N,N-dimetilacetamida.

Una realización de la invención comprende, además del meloxicam en combinación con meglumina, propilenglicol, N,N-dimetilacetamida, polivinilpirrolidona, pero particularmente propilenglicol y N,N-dimetilacetamida como solubilizante.

25 La otra realización de la presente invención es el uso conservante del propilenglicol cuando se usa en el intervalo del 15 al 30% (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Weller, Paul J., páginas 521-523).

30 Se sabe que, en común con otros edetatos, el edetato de sodio (EDTA de disodio, EDTA de trisodio, EDTA de tetrasodio) puede producir efectos gastrointestinales. También pueden producirse dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis. Otros efectos adversos incluyen fiebre, erupciones cutáneas, hipotensión e hiperuricemia, también se ha informado nefrotoxicidad, particularmente tras la sobredosis. Puede producirse hipocalcemia, particularmente si el edetato de sodio es infundido demasiado rápido o en una disolución demasiado concentrada, y puede resultar
35 tetania, convulsiones, parada respiratoria y arritmias cardíacas. (Sean C Sweetman, Martindale *The Complete Drug Reference*, 35ª edición 2007, vol. 1, página 1318). Por tanto, puede necesitarse tener cuidado para usar EDTA en formulaciones inyectables altamente concentradas.

40 El más grave de los efectos adversos del CaEDTA es la toxicidad renal (necrosis tubular renal), también puede producir depresión y síntomas GI (vómitos, diarrea). Los animales con síntomas de edema cerebral no deben hiperhidratarse (*Veterinary Drug Handbook*, 3ª ed., Ames, Iowa State University Press, páginas 289-290).

45 Se sabe de la técnica anterior que la administración de EDTA en formulaciones farmacéuticas es para formar complejos solubles en agua estables. La ventaja principal de esta presente invención es no usar EDTA para formar una buena estabilización.

La disolución puede tener una semivida a largo plazo de 24 meses o más a temperatura ambiente en su envase original.

50 Sin usar EDTA como estabilizador los inventores lograron buenos resultados de estabilidad, los detalles de los resultados de la prueba de estabilidad pueden encontrarse en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

Resultados de la prueba de estabilidad			
Nº de prueba	Condiciones de almacenamiento (°C / % de humedad relativa)	Tiempo de almacenamiento (meses)	Contenido de meloxicam (mg/ml)
01K07	25°C ± 2°C	0	19,7
	25°C ± 2°C / 60% ± %5	3	20,1
	25°C ± 2°C / 60% ± %5	6	20,1
	30°C ± 2°C / 65% ± %5	3	20,5
	30°C ± 2°C / 65% ± 5%	6	20,5
	40°C ± 2°C / 75% ± 5%	3	20,2
	40°C ± 2°C / 75% ± 5%	6	20,1
	02K07	25°C ± 2°C	0
25°C ± 2°C / 60% ± 5%	3	20,0	
25°C ± 2°C / 60% ± 5%	6	20,5	
30°C ± 2°C / 65% ± 5%	3	20,5	
30°C ± 2°C / 65% ± 5%	6	20,3	
40°C ± 2°C / 75% ± 5%	3	20,5	
40°C ± 2°C / 75% ± 5%	6	20,3	
Límite de mg/ml; 20,0 mg/ml ± 2,0 (18,0 - 22,0 mg/ml)			

La formulación según la invención vence el problema que se produce en la técnica anterior de proporcionar una inyectable de la sustancia activa meloxicam en combinación con meglumina que comprende disolución de N,N-dimetilacetamida y propilenglicol, preferentemente en una relación de entre 1:2 a 1:15 (peso/peso), y la relación particularmente preferida es 1:5 (peso/peso) que también es adecuada para tratar animales de granja grandes, permitiendo una alta concentración de sustancia activa en disolución acuosa libre de EDTA que es estable a largo plazo que tiene la formulación descrita en lo sucesivo.

10

La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque el ejemplo no pretende limitar el alcance de la presente invención, debe considerarse en vista de la descripción detallada anterior.

Ejemplo 1: Disolución de meloxicam

15

Componentes	Cantidad (mg/ml)
Meloxicam	20,0
Meglumina	12,5
N,N-dimetilacetamida	80,0
Propilenglicol	200,0
Povidona K-17	2,0
Agua para inyecciones	c.s.p. 1 ml

Ejemplo 2: Disolución de meloxicam

Componentes	Cantidad (mg/ml)
Meloxicam	20,0
Meglumina	12,5
N,N-dimetilacetamida	80,0
Propilenglicol	400,0
Povidona K-17	2,0
Agua para inyecciones	c.s.p. 1 ml

Ejemplo 3: Disolución de meloxicam

Componentes	Cantidad (mg/ml)
Meloxicam	20,0
Meglumina	12,5
N,N-dimetilacetamida	30,0
Propilenglicol	200,0
Povidona K-17	2,0
Agua para inyecciones	c.s.p. 1 ml

Una de las principales realizaciones de la presente invención es su procedimiento para la preparación de la disolución acuosa libre de EDTA que comprende las etapas:

- 5 a. meglumina y povidona K 17 se añaden a una cantidad de agua para inyección,
 b. propilenglicol y N,N-dimetilacetamida se añaden a esta mezcla y se mezclan hasta la homogenización,
 c. meloxicam se añade a la disolución y se agita hasta que se disuelva y se diluye a su volumen con agua inyectable
 10 d. la disolución se filtra en un filtro de 0,2 µm bajo condiciones asépticas y se esteriliza.

Este procedimiento tiene lugar bajo condiciones gaseosas de nitrógeno. El punto crucial del procedimiento es que no incluye una etapa de calentamiento a 90°C.

15 La formulación según la invención debe tener un pH de entre 8 y 10, preferentemente entre 8 y 9, sin usar una sustancia tampón.

La formulación según la invención es adecuada para tratar dolor, inflamación, fiebre, mastitis aguda, diarrea, cojera, problemas con el aparato locomotor y enfermedades respiratorias en animales. El tratamiento puede administrarse conjuntamente con terapia con antibióticos.

20 La formulación según la invención es adecuada para tratar mamíferos, preferentemente animales, más particularmente animales de granja.

REIVINDICACIONES

1. Disolución acuosa libre de EDTA de meloxicam en combinación con meglumina para administración por vía oral o parenteral que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la disolución comprende N,N-dimetilacetamida y propilenglicol.
5
2. Disolución acuosa libre de EDTA según la reivindicación 1, caracterizada porque la disolución de N,N-dimetilacetamida y propilenglicol está en una relación de 1:2 a 1:15 (peso/peso).
3. Disolución acuosa libre de EDTA según la reivindicación 1 y 2, caracterizada porque la disolución de
10 N,N-dimetilacetamida y propilenglicol está en una relación de 1:5 (peso/peso).
4. Disolución acuosa libre de EDTA de meloxicam según las reivindicaciones 1 a 3 que comprende;
15
 - a. 1,0 al 8,0% de meloxicam
 - b. 1,0 al 5,0% de meglumina
 - c. 5,0 al 30,0% de N,N-dimetilacetamida
 - d. 50,0 al 90,0% de propilenglicol
 - e. 0,1 al 1,5% de povidona
 - f. Agua inyectable
- 20 5. Disolución acuosa libre de EDTA según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque tiene un pH de entre 8,0 y 10 sin usar una sustancia tampón.
6. Disolución acuosa libre de EDTA según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque
25 tiene una semivida a largo plazo de (24 meses) o más a temperatura ambiente en su envase original.
7. Un procedimiento para la preparación de la disolución acuosa libre de EDTA que comprende las etapas:
30
 - a. Adición de meglumina y povidona,
 - b. Adición de propilenglicol y N,N-dimetilacetamida,
 - c. Adición de meloxicam,
 - d. Filtración.
- 35 8. Un procedimiento para la preparación de la disolución acuosa libre de EDTA de la reivindicación 7, caracterizado porque no incluye una etapa de calentamiento.
9. Uso de disolución acuosa libre de EDTA según cualquier reivindicación precedente para preparar una
40 composición farmacéutica para tratar dolor, inflamación, fiebre y enfermedades respiratorias en mamíferos, preferentemente animales.