(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 267**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2008** **E 08847366 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 2214640**

(54) Título: **Composiciones intranasales**

(30) Prioridad:

09.11.2007 EP 07254426

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

(73) Titular/es:

ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
Albert Einstein Centre Nottingham Science & Technology Park University Boulevard
Nottingham NG7 2TN, GB

(72) Inventor/es:

WATTS, PETER y
CHENG, YU-HUI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 398 267 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).

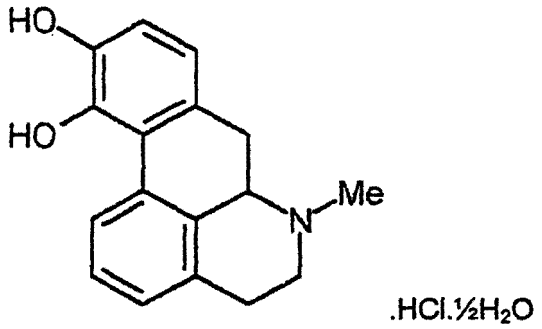
DESCRIPCIÓN

Composiciones intranasales

La presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas para la administración intranasal de apomorfina.

La apomorfina (6aß-aporfina-10,11-diol) (Figura 1) es un potente agonista de los receptores de dopamina D1 y D2 usados principalmente en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. También se ha informado del uso de apomorfina para diagnosticar disfunción eréctil. La biodisponibilidad oral de apomorfina es baja y para el tratamiento de enfermedad de Parkinson el fármaco se administra por inyección subcutánea y puede tener que administrarse varias veces al día, normalmente a una dosis en el intervalo de de 1 a 10 mg de la sal de clorhidrato, que está en forma de un hemihidrato. Múltiples inyecciones diarias pueden ser poco prácticas para el paciente y esto puede conducir a problemas de cumplimiento y vías de administración alternativas pueden tener ventajas.

Figura 1. Estructura química del clorhidrato de apomorfina hemihidratado



Se ha informado de formulaciones para administración intranasal de apomorfina en cualquier parte. Por ejemplo, el documento WO 99/27905 describe formulaciones en polvo y disolución que contienen polímeros diseñados para modificar las características de absorción de la apomorfina. Las composiciones en disolución para tratar disfunción eréctil se describen en el documento US 6.740.660. Las composiciones en polvo para tratar enfermedad de Parkinson se describen en el documento US 5.756.483. Ugwoke y col. (Eur J Pharm Sci., 9, 213-9, 1999) describen formulaciones en polvo de apomorfina mucoadhesivas que contienen Carbopol 971 P y policarbófilo.

El listado o discusión de un documento aparentemente previamente publicado en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la materia o sea conocimiento general común.

La apomorfina se usa más comúnmente en forma de sal de clorhidrato, que normalmente existe como hemihidrato. Como se usa en el presente documento, el término “apomorfina” se refiere al fármaco en formas de no sal o de sal y en todos los estados de hidratación. Cualquier referencia a la cantidad de apomorfina en este documento se refiere a la cantidad de clorhidrato de apomorfina hemihidratado. Otras formas de sal de apomorfina que podrían usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de mesilato, citrato, nitrato, lactato, maleato, tartrato, fosfato, succinato, fumarato y gluconato.

La solubilidad acuosa saturada de clorhidrato de apomorfina es aproximadamente de 20 mg/ml a temperatura ambiente. En la práctica, no es apropiado preparar formulaciones de fármaco en las que el fármaco esté presente en una cantidad en o próxima a la solubilidad saturada del fármaco. Esto es debido a que hay un riesgo de que el fármaco precipite de la solución a menos que las condiciones de almacenamiento y uso sean muy cuidadosamente controladas. Cualquier precipitación u otro cambio en la composición de la formulación del fármaco producirían cantidades no fidedignas y/o variables del fármaco que se administra a pacientes con la administración de un volumen de dosificación particular. Esto ha limitado el uso de la vía intranasal para la administración de apomorfina, particularmente para el tratamiento/diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

Para administración intranasal de una formulación líquida, el volumen de líquido máximo administrado a cada fosa nasal no debe superar idealmente 0,2 ml y será preferentemente 0,1 ml o menos. Por tanto, usando ambas fosas nasales y una solución que contiene 20 mg/ml de apomorfina, la dosis intranasal máxima alcanzable sería 8 mg.

Otros problemas asociados a proporcionar soluciones acuosas de apomorfina incluyen problemas de estabilidad, particularmente debido a que la apomorfina es altamente susceptible a la oxidación.

La presente invención busca tratar uno o más de estos problemas y proporciona soluciones acuosas que comprenden apomorfina para administración intranasal. Estas soluciones pueden usarse para prevenir, tratar o

diagnosticar cualquier enfermedad o afección para la que la apomorfina pueda usarse, por ejemplo, puede usarse para el tratamiento y/o diagnóstico de enfermedad de Parkinson o disfunción eréctil.

La presente invención proporciona una formulación acuosa líquida para la administración intranasal de apomorfina que comprende:

(a) al menos aproximadamente 15 mg/ml de apomorfina; y

(b) al menos un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno como agente solubilizante, en el que el poloxámero tiene una masa molecular promedio de 9.700 Da o menos y tiene la fórmula general: $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_8O)_b(C_2H_4O)_aH$ en la que a es de 2 a 90 y b es de 15 a 40.

La concentración de apomorfina en las formulaciones de la invención es al menos 15 mg/ml, por ejemplo, de 15 a 100 mg/ml, más preferentemente al menos 20 mg/ml, por ejemplo, de 20 a 80 mg/ml, más preferentemente al menos 25 mg/ml, por ejemplo, de 25 a 60 mg/ml o de 30 a 50 mg/ml.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona formulaciones acuosas líquidas que comprenden apomorfina en una concentración de al menos 15 mg/ml y al menos un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero).

Los poloxámeros son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno y tienen la fórmula general $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ en la que a es normalmente de 2 a 130 y b es normalmente de 15 a 67. En los poloxámeros usados en la presente invención, a es 90 o menos y b es 40 o menos.

Están disponibles comercialmente varios tipos diferentes de poloxámero de proveedores tales como BASF, y varían con respecto a las proporciones de unidades “a” de óxido de etileno y unidades “b” de óxido de propileno y peso molecular. Hay cinco tipos de poloxámero que actualmente se usan farmacéuticamente, y sus detalles se resumen en la siguiente tabla (Farmacopea europea, 5.0, 2005, página 2264).

Tipo de poloxámero	Unidades de óxido de etileno	Unidades de óxido de propileno	Contenido de oxietileno	Masa molecular promedio
	(a)	(b)	(%)	(Da)
124	10-15	18-23	44,8-48,6	2090-2360
188	75-85	25-30	79,9-83,7	7680-9510
237	60-68	35-40	70,5-74,3	6840-8830
338	137-146	42-47	81,4-84,9	12700-17400
407	95-105	54-60	71,5-74,9	9840-14600

Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos poloxámeros pueden potenciar la solubilidad acuosa de la apomorfina proporcionando formulaciones líquidas que tienen una concentración del fármaco como se define anteriormente y que tienen una viscosidad adecuada para la administración usando un dispositivo de espray nasal.

Las soluciones acuosas de poloxámeros experimentan una transición dependiente de la temperatura de solución a gel debido a una reducción en la solubilidad a medida que aumenta la temperatura. La temperatura de esta transición de fase es altamente dependiente de la química del poloxámero, la concentración y la presencia de otros componentes añadidos tales como sales. Por ejemplo, una solución acuosa que contiene aproximadamente 180 mg/ml o más de poloxámero 407 formará un gel a temperatura ambiente y, por tanto, será inadecuado para su uso en un espray nasal ya que será demasiado viscoso para dispersarse en gotitas.

Por el término “gel” los presentes inventores indican una preparación semisólida o sólida que comprende macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente por todo un líquido de tal forma que no existen límites evidentes entre las macromoléculas dispersadas y el líquido.

Los poloxámeros preferidos son aquellos que, cuando se combinan con apomorfina y los otros componentes necesarios para preparar una formulación intranasal adecuada, no están en forma de soluciones viscosas o geles a temperatura ambiente. Tales poloxámeros tiene una masa molecular promedio de 9.700 Da o menos. Poloxámeros especialmente preferidos para su uso en la invención son los poloxámeros 124, 188 y 237.

Sorprendentemente se ha encontrado que los poloxámeros 124, 188 y 237 pueden potenciar la solubilidad acuosa de apomorfina proporcionando formulaciones que tienen una concentración del fármaco como se define anteriormente y que tienen una viscosidad adecuada para administración usando un dispositivo de espray nasal.

Algunos otros poloxámeros tales como poloxámero 407 normalmente proporcionan formulaciones que son demasiado viscosas a temperatura ambiente para ser adecuadas para su uso como esprays nasales.

La concentración del poloxámero en las formulaciones de la invención está seleccionada de manera que la solubilidad de la apomorfina sea potenciada de manera que las formulaciones comprendan apomorfina en una cantidad como se define anteriormente y de manera que la viscosidad de formulación sea adecuada para administración usando un dispositivo de espray nasal.

La concentración de poloxámero está preferentemente en el intervalo de 10 a 500 mg/ml, más preferentemente en el intervalo de 20 a 400 mg/ml y lo más preferentemente en el intervalo de 30 a 300 mg/ml, por ejemplo, de 50 a 250 mg/ml.

Normalmente, la viscosidad de las formulaciones que contienen poloxámero de la invención es 100 cps o menos, preferentemente de 1 a 40 cps, más preferentemente de 2 a 35 cps o de 5 a 30 cps, por ejemplo, de 10 a 25 cps.

Los poloxámeros adecuados para su uso en la invención normalmente proporcionan tanto un potenciamiento en la solubilidad de apomorfina como soluciones que pueden dispersarse en gotitas cuando se administran a temperatura ambiente de un dispositivo de espray nasal.

El tamaño de las gotitas de las formulaciones que contienen poloxámero cuando se administran usando un dispositivo de espray y se expresan como el diámetro medio volumétrico (D50 %) es preferentemente de 15 a 500 µm, más preferentemente de 20 a 400 µm y lo más preferentemente de 25 a 350 µm, por ejemplo, 100 a 300 µm. El D50 % puede medirse por una técnica tal como difracción láser (por ejemplo equipo Spraytec, Malvern Instruments, RU).

Formulaciones preferidas de la invención incluyen soluciones que comprenden:

20 a 40 mg/ml de HCl de apomorfina, y

100-200 mg/ml de poloxámero 188. Estas soluciones también pueden comprender un conservante y/o un antioxidante y/o un tampón. La concentración del HCl de apomorfina puede ser, por ejemplo, hasta aproximadamente 36 mg/ml.

La apomorfina es altamente susceptible a la oxidación y se prefiere la incorporación de uno o más antioxidantes en las formulaciones de la invención. Antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico y sus sales, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido eritórbico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicol, ácido fosfórico, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, ácido propiónico, galato de propilo, ácido edético y sus sales (por ejemplo, EDTA de disodio) y sulfito de sodio. El antioxidante preferido es metabisulfito de sodio y la concentración está preferentemente en el intervalo de 0,1 a 3 mg/ml, más preferentemente de 0,2 a 2,5 mg/ml, y lo más preferentemente de 0,3 a 2 mg/ml.

El pH de las formulaciones de la invención está preferentemente en el intervalo de 2,5 a 5,5, más preferentemente de 2,8 a 5,0, y lo más preferentemente de 3,0 a 4,5, por ejemplo, de 3,3 a 4,3.

Un tampón también puede incorporarse en las formulaciones de la invención con el fin de mantener un pH estable. Tampones adecuados incluyen fosfato, acetato, citrato y citrato-fosfato. El uso de un tampón puede ser especialmente ventajoso para algunas soluciones de apomorfina que contienen poloxámero en las que se ha encontrado que puede haber una tendencia del pH hacia arriba en ausencia de tampón. Los tampones citrato y tampones citrato-fosfato son especialmente preferidos, ya que los iones citrato proporcionan potencialmente efectos antioxidantes aditivos y, por tanto, potencian estabilidad de apomorfina. Los procedimientos para preparar tampón citrato y tampón citrato-fosfato incluyen mezclar volúmenes y concentraciones apropiadas de soluciones de ácido cítrico y fosfato de sodio o soluciones de ácido cítrico y citrato de sodio, respectivamente.

Para mantener la calidad microbiológica, las formulaciones de la invención también pueden contener un conservante. Conservantes adecuados incluyen alcohol bencílico, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metil y propil), alcohol feniletílico, benzoato de sodio, ácido sórbico, cloruro de bencetonio y cloruro de benzalconio. Un conservante preferido es cloruro de benzalconio. La concentración de conservante usada en las formulaciones de la invención dependerá de la naturaleza del conservante usado. El experto en la materia podría determinar fácilmente una concentración apropiada para un conservante particular. Por ejemplo, si el conservante es cloruro de benzalconio, la concentración del conservante es preferentemente de 0,05 a 0,2 mg/ml.

Alternativamente, los conservantes pueden omitirse de las formulaciones, en cuyo caso las formulaciones pueden mantenerse libres de microorganismos haciéndolas asépticamente o esterilizándolas terminalmente.

La apomorfina es sensible al oxígeno. Por tanto, procedimientos preferidos para preparar las formulaciones de la invención minimizan el contacto entre la apomorfina y el oxígeno. Un ejemplo de un procedimiento preferido es del siguiente modo:

Etapa 1: Se minimiza el contenido de oxígeno disuelto del agua, puede usarse cualquier procedimiento adecuado

conocido, por ejemplo, hirviendo y enfriando y/o burbujeando con un gas inerte tal como nitrógeno o helio produciendo agua con un bajo contenido de oxígeno.

Etapa 2: El (Los) antioxidante(s) u otros estabilizadores, agente solubilizante (poloxámero) y otros componentes opcionales tales como agentes de tamponamiento (normalmente preparados usando agua preparada según la Etapa 1 anterior) y conservante(s) se disuelven en el agua.

Etapa 3: Se añade fármaco y se disuelve.

Etapa 4: El pH se ajusta según sea necesario y la formulación se completa hasta el peso o volumen final con el agua.

Etapa 5: La solución final se transfiere a un recipiente que está cerrado bajo una inertización de nitrógeno (sobrellenado de nitrógeno).

Las formulaciones de la invención pueden administrarse a la fosa nasal en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en forma de gotas o como un espray. El procedimiento preferido de administración es como un espray, por ejemplo, usando un dispositivo de espray. Los dispositivos de espray pueden ser sistemas de dosis únicas ("unitarias") o de múltiples dosis, por ejemplo, que comprenden un envase, bomba y actuador, y están disponibles de diversas fuentes comerciales, que incluye Pfeiffer (Alemania), Valois (Francia), Rexam (Francia) y Becton-Dickinson (EE.UU.).

Dispositivos de espray nasales de los tipos descritos anteriormente normalmente dispensan hasta 0,14 ml en una única pulsación.

Pautas de dosificación nasales típicas oscilan de una pulverización única en una fosa nasal a hasta dos pulverizaciones en cada fosa nasal.

El volumen líquido total de solución administrado a la fosa nasal en una administración usando las formulaciones de la presente invención es preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,0 ml, más preferentemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,8 ml, y lo más preferentemente de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,6 ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,4 ml.

La bomba de pulverización puede ensamblarse sobre el envase que contiene una formulación de la invención en el momento de la fabricación, preferentemente con un sobrellenado de nitrógeno. Alternativamente, la solución de fármaco puede sellarse en un envase o vial de vidrio (con sobrellenado de nitrógeno) y proporcionarse en un envase con una bomba de pulverización nasal separada. La bomba de pulverización nasal puede luego unirse al envase en el momento de uso, por ejemplo, por el farmacéutico, paciente o cuidador.

La presente invención proporciona un dispositivo de administración de fármaco nasal o un cartucho de dosis para su uso en un dispositivo de administración de fármaco nasal cargado con una formulación de la invención.

Las formulaciones de la invención pueden usarse para tratar y/o diagnosticar enfermedad de Parkinson. También pueden usarse para tratar otras afecciones para las que se sabe que la apomorfina es eficaz, tales como disfunción eréctil. Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento de administración de apomorfina a un paciente que la necesita, por ejemplo, para el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedad de Parkinson o disfunción eréctil, que comprende la administración intranasal de una formulación de la invención al paciente.

Como se usa en el presente documento, los presentes inventores usan el término "paciente" para referirse a animales tanto humanos como no humanos. La invención es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de seres humanos.

La presente invención también proporciona el uso de un poloxámero como se define anteriormente en la fabricación de una formulación acuosa que comprende apomorfina en una cantidad definida anteriormente para administración intranasal a un paciente que necesita apomorfina. Un medicamento tal puede ser para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de cualquier enfermedad o afección para la que la apomorfina sea eficaz, que incluyen enfermedad de Parkinson y disfunción eréctil.

La presente invención también proporciona formulaciones como se definen anteriormente para administración intranasal para su uso en la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de enfermedades y afecciones para las que la apomorfina es eficaz, que incluyen enfermedad de Parkinson y disfunción eréctil.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes

Ejemplo 1. Preparación de agua para preparar formulaciones intranasales

Se dispensaron 500 ml de agua en un vaso de precipitados de 1 litro. El agua se calentó a punto de ebullición e hirvió durante 5 minutos. Entonces, el vaso de precipitados se cubrió y el contenido se dejó enfriar. Usando solución de ácido clorhídrico1 M, el pH del agua se ajustó en el intervalo de 3,5 a 4,0. El agua se transfirió a un envase y el

envase se cerró fuertemente con una tapa. Justo antes de usarse para la preparación de la formulación, el agua se purgó con nitrógeno durante dos minutos.

Este agua se usó en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2. solución que contiene 35 mg/ml de clorhidrato de apomorfina, 200 mg/ml de poloxámero 188, 1 mg/ml de metabisulfito de sodio y 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio (sin tamponar)

Se pesaron 10 g de poloxámero 188 (Lutrol F68, BASF, Alemania) en un vaso de precipitados de 50 ml y se añadieron aproximadamente 40 ml de agua (Ejemplo 1). El contenido del vaso de precipitados se agitó hasta que el poloxámero se había disuelto. Se dispensaron 1750 mg de clorhidrato de apomorfina (MacFarian Smith, Edimburgo, RU) en un matraz volumétrico de 50 ml. Se añadió 1 ml de 50 mg/ml de solución acuosa de metabisulfito de sodio (Riedel-de-Haën, Alemania) al matraz, seguido de la solución del poloxámero. El vaso de precipitados se aclaró con una pequeña cantidad de agua y se transfirió al matraz. El contenido del matraz se agitó y cuando la apomorfina se había disuelto se añadieron 0,5 ml de 15 mg/ml de solución acuosa de cloruro de benzalconio (Molekula, Shaftsbury, RU). Se midió el pH de la solución y se ajustó a pH 3,5 a 4,0 usando solución de HCl 1 M. El contenido del matraz se completó a volumen con agua (Ejemplo 1) y luego se transfirió como alícuotas de 4,9 ml a viales de inyección. Cada vial se sobrellenó con nitrógeno y se unió un tapón y cápsula de aluminio.

Ejemplo 3. Preparación de soluciones para preparar tampones

Solución 0,1 M de ácido cítrico: se pesaron 10,5 g de ácido cítrico monohidratado (Fisher Scientific, Loughborough, RU) en un matraz volumétrico de 500 ml y se disolvieron en aproximadamente 490 ml de agua hervida y enfriada. La solución se completó a volumen con agua hervida y enfriada.

Solución 0,1 M de citrato de sodio: se pesaron 5,88 g de citrato de trisodio dihidratado (Sigma) en un matraz volumétrico de 200 ml y se disolvieron en aproximadamente 190 ml de agua hervida y enfriada. La solución se completó a volumen con agua.

Solución 0,2 M de fosfato de sodio dibásico: se pesaron 3,56 g de hidrogeno-ortofosfato de disodio dihidratado (fosfato de sodio dibásico dihidratado) (Fisher Scientific) en un matraz volumétrico de 100 ml y se disolvieron en aproximadamente 90 ml de agua hervida y enfriada. La solución se completó a volumen con agua hervida y enfriada.

Ejemplo 4. Solución tamponada que contiene 35 mg/ml de clorhidrato de apomorfina, 200 mg/ml de poloxámero 188, 1 mg/ml de metabisulfito de sodio y 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio

Se mezclaron juntos 165 ml de ácido cítrico 0,1 M y 91 ml de solución 0,2 M de fosfato de sodio dibásico (Ejemplo 7) produciendo tampón citrato-fosfato (Mcllvaine) de pH 3,8 y se purgaron con nitrógeno durante dos minutos.

Se pesaron 10 g de poloxámero 188 en un vaso de precipitados de 50 ml y se añadieron aproximadamente 35 ml de la solución de tampón citrato-fosfato. El contenido del vaso de precipitados se agitó hasta que el poloxámero se había disuelto. Se dispensaron 1750 mg de clorhidrato de apomorfina en un matraz volumétrico de 50 ml. Se añadió 1 ml de 50 mg/ml de solución acuosa de metabisulfito de sodio al matraz, seguido de la solución de poloxámero. El vaso de precipitados se aclaró con una pequeña cantidad de solución de tampón y se transfirió al matraz. El contenido del matraz se agitó y, cuando la apomorfina se había disuelto, se añadieron 0,5 ml de 15 mg/ml de solución acuosa de cloruro de benzalconio. El contenido del matraz se completó a volumen con solución de tampón y luego se transfirió como alícuotas de 2,5 ml a viales de inyección de 3 ml. Cada vial se sobrellenó con nitrógeno y se unió un tapón y cápsula de aluminio.

Ejemplo 5. Soluciones que contienen 35 mg/ml de clorhidrato de apomorfina, 200 mg/ml de poloxámero, 11,44 mg/ml de ácido cítrico monohidratado, 8,00 mg/ml de citrato de sodio dihidratado, 1 mg/ml de metabisulfito de sodio y 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio

Se pesaron 144 mg de ácido cítrico monohidratado y 80 gm de citrato de sodio dihidratado en un vaso de precipitados de 25 ml y se añadieron aproximadamente 5 ml de agua purgada con nitrógeno. El contenido del vaso de precipitados se agitó hasta que los sólidos se habían disuelto produciendo una solución de tampón. Entonces se transfirieron 2 g de poloxámero 124 (Synperonic L44, Croda, Francia) a la solución de tampón y se agitaron hasta que el poloxámero se había disuelto. Se añadieron 0,1 ml de 100 mg/ml de solución de metabisulfito de sodio al vaso de precipitados, seguido de 350 mg de clorhidrato de apomorfina y el contenido se agitó hasta que el fármaco se había disuelto. Finalmente se añadieron 0,5 ml de 15 mg/ml de solución de cloruro de benzalconio. Se midió el pH de la solución y se ajustó, si fue necesario, en el intervalo de pH 3,5-4,0 usando solución de HCl 0,1 M o NaOH 0,1 M. Entonces, el contenido del vaso de precipitados se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml y se completó a volumen con agua purgada con nitrógeno.

Lo anterior se repitió produciendo soluciones que contenían 200 mg/ml de poloxámeros 188 (Lutrol F68, BASF), 237 (Pluronic F87, BASF), 338 (Pluronic F108, BASF) y 407 (Lutrol F127, BASF).

La viscosidad de cada solución se midió usando un viscosímetro de cono y plato de Brookfield Instruments.

2,5 ml de cada solución se transfirieron a cada uno de dos envases de vidrio de 5 ml y se unió una bomba de pulverización nasal de múltiples dosis Pfeiffer (0,1 ml de volumen de pulverización). La bomba de pulverización se cebó pulsándola 5 veces. El envase de espray cebado se transfirió a una estación de pulsador Innova NSP (Innova Instruments, NJ, EE.UU.). Este equipo estaba integrado en un analizador de partículas Malvern SprayTec (Malvern Instruments, Malvern, RU). Se pulsó el envase de espray y se midió la distribución del tamaño de gotita de cada solución. Esto se repitió dos veces más para proporcionar un total de tres lecturas para cada envase.

La siguiente tabla proporciona los datos de viscosidad y de tamaño de gotita medio para las soluciones de apomorfina que contienen los diferentes tipos de poloxámero. También se proporciona una evaluación cualitativa del penacho de pulverización.

Tipo de poloxámero	Viscosidad de disolución (cp)	Tamaño de gotita (µm)			Aspecto del penacho de pulverización
		D10 %	D50 %	D90 %	
124	6,1	21	54	225	++++
188	17,6	65	179	354	+++
237	17,5	69	195	368	+++
338	56,3	108	320	437	+
407	161,3	118	349	449	+

++++++ = penacho de pulverización excelente - ancho, niebla de gotitas bien dispersa

+ = pulverización estrecha similar a chorro

Los datos muestran que el tamaño de gotita aumenta a medida que aumenta la viscosidad de la solución. Se consideró que las soluciones que contenían los poloxámeros 124, 188 y 237 tenían propiedades de pulverización aceptables. Los poloxámeros 338 y 407 produjeron una pulverización estrecha similar a chorro y se consideró que eran menos adecuados para la administración intranasal.

Ejemplo 6. Solución tamponada que contiene 36 mg/ml de clorhidrato de apomorfina, 200 mg/ml de poloxámero 188, 1 mg/ml de metabisulfito de sodio, 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio, 7 mg/ml de ácido cítrico monohidratado, 4,5 mg/ml de citrato de sodio dihidratado a pH 3,5 - 4,0

Se pesaron 70 mg de ácido de citrato monohidratado y 45 mg de citrato de sodio dihidratado y se transfirieron a un vaso de precipitados de 25 ml y se añadieron aproximadamente 6 ml de agua purgada con nitrógeno. El contenido del vaso de precipitados se agitó hasta que los sólidos se habían disuelto. Se pesaron 2 g de poloxámero 188 y se añadieron al vaso de precipitados y se agitaron hasta que el poloxámero se había disuelto. Se añadieron 0,1 ml de 100 mg/ml de solución acuosa de metabisulfito de sodio al vaso de precipitados, seguido de 360 mg de clorhidrato de apomorfina. El contenido se agitó y, cuando la apomorfina se había disuelto, se añadieron 0,1 ml de 15 mg/ml de solución acuosa de cloruro de benzalconio. Se midió el pH de la solución y se ajustó a 3,5-4,0 usando tanto HCl 1 M como NaOH 0,1 M según fuera necesario. El contenido se transfirió a un matraz volumétrico de 10 ml y se completó a volumen con agua purgada con nitrógeno.

Ejemplo 7. Solución que contiene 20 mg/ml de clorhidrato de apomorfina, 100 mg/ml de poloxámero, 7 mg/ml de ácido cítrico monohidratado, 4,5 mg/ml de citrato de sodio dihidratado, 1 mg/ml de metabisulfito de sodio y 0,15 mg/ml de cloruro de benzalconio

Se pesaron 0,35 g de ácido cítrico monohidratado y 0,225 g de citrato de sodio dihidratado en un vaso de precipitados de 100 ml. Se añadieron aproximadamente 30 ml de agua purgada con nitrógeno al vaso de precipitados y el contenido se agitó hasta que los sólidos se habían disuelto. Se añadieron 5 g de poloxámero 188 al contenido del vaso de precipitados y se agitaron hasta que el poloxámero se había disuelto. Se añadieron 0,5 ml de 100 mg/ml de solución de metabisulfito de sodio al contenido del vaso de precipitados, seguido de 1 g de clorhidrato de apomorfina. Entonces, el contenido se agitó hasta que el fármaco se había disuelto. Finalmente se añadieron 0,5 ml de 15 mg/ml de solución de cloruro de benzalconio. El pH de la solución se midió y se ajustó, si fue necesario, en el intervalo de pH 3,5-4,0 usando solución de HCl 0,1 M o NaOH 0,1 M. El contenido del vaso de precipitados se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml y se completó a volumen con agua purgada con nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación acuosa líquida para la administración intranasal de apomorfina que comprende:

(a) al menos 15 mg/ml de apomorfina; y
(b) al menos un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero) como agente solubilizante, en la que el poloxámero tiene una masa molecular promedio de 9.700 Da o menos y tiene la fórmula general:

$HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ en la que a es de 2 a 90 y b es de 15 a 40.

2. Una formulación según la reivindicación 1 que comprende al menos 20 mg/ml de apomorfina.

3. Una formulación según la reivindicación 2 que comprende de 25 a 60 mg/ml de apomorfina.

4. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el poloxámero es poloxámero 124, poloxámero 188 o poloxámero 237.

5. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el poloxámero está presente en una cantidad de 50 a 250 mg/ml.

6. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende de 20 a 40 mg/ml de HCl de apomorfina y de 100 a 200 mg/ml de poloxámero 188.

7. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un antioxidante.

8. Un dispositivo de administración de fármaco nasal o un cartucho de dosis para su uso en un dispositivo de administración de fármaco nasal cargado con una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la administración intranasal de apomorfina a un paciente que la necesita.

10. Una formulación según la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedad de Parkinson o para su uso en el tratamiento y/o el diagnóstico de disfunción eréctil.

11. El uso de una formulación según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedad de Parkinson o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o el diagnóstico de disfunción eréctil.

12. Un dispositivo según la reivindicación 8 que comprende un envase que contiene una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 sobre el que se ensambla una bomba de pulverización.

13. Un kit que comprende (i) una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 sellada en un envase o vial de vidrio y (ii) una bomba de pulverización nasal.

14. Un kit según la reivindicación 13, en el que la formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 está sellada en el envase o vial con un sobrellenado de nitrógeno.

15. Un procedimiento para producir una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento que comprende (a) minimizar el contenido de oxígeno disuelto del agua; (b) disolver el poloxámero en el agua producida en la etapa (a); (c) añadir apomorfina al producto de la etapa (b) y disolver la apomorfina; (d) ajustar el pH del producto de la etapa (c) según sea necesario y completar la formulación al peso o el volumen finales con el agua producida en la etapa (a); y (e) transferir el producto de la etapa (d) a un recipiente y sellar bajo una inertización de nitrógeno.