(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 432 666**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008** **E 08843347 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2214637**

(54) Título: **Suspensión pediátrica estabilizada de carisbamato**

(30) Prioridad:

31.10.2007 US 984144 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

(73) Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD (100.0%)
99 Seorin-dong, Jongro-gu
Seoul 110-110 South Korea, KR

(72) Inventor/es:

EMBRECHTS, ROGER y
DE LEERSNIJDER, CEDRIC

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 432 666 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

Suspensión pediátrica estabilizada de carisbamato.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una suspensión farmacéutica estabilizada de carisbamato para uso pediátrico y en adultos. Más particularmente, la suspensión se estabiliza para prevenir el crecimiento de cristales de las partículas suspensas y para prevenir la recristalización del medicamento con cambio en la forma polimórfica. Además, la formulación es de sabor enmascarado para proporcionar una formulación que pueda ser fácilmente administrada a pacientes que tienen dificultad en tragar comprimidos o cápsulas, por ejemplo, pacientes pediátricos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La industria farmacéutica emplea una variedad de formulaciones de dosificación para administrar por vía oral agentes medicinales a pacientes. Formulaciones típicas para administración por vía oral incluyen disoluciones, emulsiones o suspensiones líquidas, además de formas sólidas tales como cápsulas o comprimidos. Las formulaciones de dosificación oral sólidas están normalmente previstas para adultos que pueden tragar fácilmente comprimidos grandes enteros, el sabor frecuentemente desagradable del principio activo no necesita tenerse en cuenta en la formulación de la medicina, excepto para proporcionar medios para prevenir que el sabor sea evidente durante el corto tiempo que la medicina está en la boca. Tales medios pueden incluir proporcionar un recubrimiento apropiado sobre el comprimido, el uso de una forma de cápsula (la vaina externa de gelatina de la cápsula mantiene el principio activo dentro hasta que la cápsula ha sido tragada), o simplemente comprimir firmemente un comprimido de manera que no empezará a disgregarse durante el corto tiempo que está previsto que esté en la boca.

Los niños, personas mayores y muchas otras personas tiene dificultad para tratar comprimidos enteros e incluso cápsulas. Por tanto, es frecuentemente deseable proporcionar la medicina tanto en forma líquida como en una forma sólida masticable o una forma sólida alternativa, por ejemplo, pequeñas partículas que puedan pulverizarse sobre comida blanda y tragarse intactas con la comida, además del comprimido o cápsula previsto para ser tragado entero. Una forma líquida de dosificación oral tiene muchas ventajas para pacientes pediátricos y para pacientes ancianos. Muchas medicinas tienen sabor amargo o un sabor de otro modo desagradable y esto puede ser un problema significativo. Otro requisito de cualquier forma de dosificación es que debe estar biodisponible; es decir, una vez la formulación llega al estómago, la formulación debe liberar el principio activo rápidamente y completamente para garantizar que sustancialmente la cantidad entera del principio activo se ha absorbido.

Para algunas medicinas, la solubilidad limitada del fármaco en agua puede ser un problema en la formulación de formas de dosificación orales líquidas y en este caso frecuentemente se usa una suspensión. Sin embargo, una suspensión puede presentar su propio tipo de problema si el fármaco tiene alguna solubilidad en agua de forma que minúsculas partículas contenidas en una suspensión acuosa puedan cambiar en forma o tamaño del cristal. Esto puede presentar problemas en el mantenimiento de la apropiada biodisponibilidad tanto debido a que el tamaño de cristal puede afectar la tasa de absorción como debido a que el procedimiento de recristalización puede alterar la forma polimórfica de los cristales suspensos y la forma alterada puede tener una biodisponibilidad diferente. Así, existe la necesidad de una formulación en suspensión que reduzca la tasa de recristalización y/o cambie la forma polimórfica de un compuesto cristalino ligeramente soluble tal como carisbamato.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica según la reivindicación 2, preparada mediante el procedimiento de la reivindicación 1, que comprende 10 - 30 mg de carisbamato en 1 ml de agua con la adición de hipromelosa de 5,0 a 15,0 mg/ml para estabilizar la suspensión para que actúe de agente humectante y para controlar el crecimiento cristalino y la re-formación y para estabilizar la estructura cristalina.

El documento WO 01/13904 desvela una composición farmacéutica que comprende una combinación de un material de tramadol y un fármaco anticonvulsivo y el uso farmacológico de la composición en el tratamiento de afecciones de dolor y trastornos neurológicos o psiquiátricos. La composición produce un producto de combinación que tiene propiedades mejoradas, requiriendo menos de cada componente y produciendo un efecto sinérgico.

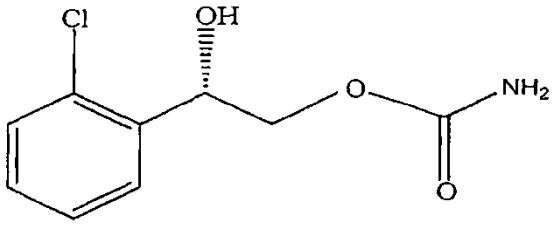
En otro aspecto es un procedimiento de formulación de una composición farmacéutica que comprende: (a) preparar una disolución disolviendo el benzoato de sodio en el 30% del volumen de agua total a temperatura ambiente de 22 ºC; (b) añadir el ácido cítrico, la sucralosa y el aroma con mezcla; (c) preparar una segunda disolución dispersando la hipromelosa (HPMC) y el carisbamato en el 70% del volumen de agua total a 22 ºC con mezcla; (d) añadir la primera disolución a la segunda mientras que se mezcla para formar la suspensión estabilizada y (e) añadir el ácido cítrico monohidratado para ajustar el pH de la formulación final a entre pH 3,5 y 4,5,preferentemente con un pH objetivo de 4,0. En un aspecto, el aroma es frambuesa.
Otros aspectos de la invención son las presentes composiciones para su uso en procedimientos para tratar una afección seleccionada de epilepsia, dolor neuropático, temblor, epileptogénesis, neuroprotección, esquizofrenia,

psicosis no esquizofrénicas, alteraciones del comportamiento asociadas a trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, en demencia, alteraciones del comportamiento en retraso mental y autismo, manía bipolar, depresión y ansiedad, en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Una variedad de compuestos de carbamato de fenilalquilo sustituidos descritos en la patente de EE.UU. nº 3.265.728 a Bossinger y col. tienen actividad anticonvulsiva en mamíferos, y así su utilidad en el tratamiento de enfermedades tales como epilepsia en seres humanos.

Más específicamente, el compuesto S-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil)oxocarboxamida (que también puede llamarse apropiadamente 1,2-etanodiol, {1-2-clorofenil]-2-carbamato, [S]-) denominado en lo sucesivo “carisbamato” (mostrado a continuación) está siendo actualmente desarrollado para comercialización como terapia complementaria para el tratamiento de adultos y niños con crisis de inicio parcial.



Carisbamato

1,2-etanodiol, {1-2-clorofenil]-2-carbamato, [S]

En un aspecto más específico, la presente invención proporciona una suspensión acuosa de carisbamato prevista principalmente para uso pediátrico o para pacientes que no pueden tragar comprimidos.

El carisbamato y los compuestos relacionados pueden prepararse siguiendo los procedimientos desvelados en la patente de EE.UU. nº 6.103.759. En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una suspensión estabilizada de partículas de carisbamato en agua con la adición de un agente humectante, un agente de estabilización de cristales, agentes de tamponamiento, agentes antimicrobianos y aromatizante para mejorar el sabor.

El carisbamato ha sido problemático de formular en una suspensión acuosa debido a que es ligeramente soluble en agua, es decir, más de 2 mg/ml, de manera que los cambios de temperatura pueden hacer que las partículas de carisbamato se disuelvan en el medio acuoso de suspensión y entonces recristalicen sobre los recristales de carisbamato restantes y cambien el tamaño de los cristales resultantes o recristalicen en una forma polimórfica diferente. Este cambio en el tamaño del cristal o forma polimórfica, por ejemplo, de la forma A a la forma B, puede producir un cambio no deseable en la biodisponibilidad de la suspensión. La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que la adición de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) en la concentración apropiada prevendrá o estabilizará este crecimiento cristalino y, por tanto, servirá para estabilizar la suspensión manteniendo la biodisponibilidad y mejorando la vida en almacén del producto.

La hipromelosa (HPMC) se usa en la industria farmacéutica en una variedad de formas que incluyen en la fabricación de matrices hidrófilas en formulaciones de fármaco de liberación controlada y como agente humectante y vehículo en dispersiones sólidas de compuestos sólidos. La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que la adición de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) en cantidades de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 22,0 mg/ml actúa estabilizando los cristales en una suspensión acuosa de carisbamato y controlando el crecimiento cristalino y la re-formación y, por tanto, estabiliza la estructura cristalina y mantiene la forma polimórfica. La HPMC también puede actuar de agente humectante en la presente formulación. La adición de HPMC a la suspensión acuosa del carisbamato ralentizará espectacularmente el cambio en el tamaño cristalino y la disolución y recristalización de cristales suspensos de carisbamato y, por tanto, la transición de polimorfo A a polimorfo B. Sin la adición de la concentración apropiada de HPMC para estabilizar la suspensión, la alteración en el tamaño del cristal de carisbamato y el cambio en la forma polimórfica pueden producir, con el tiempo, un cambio no deseable en la biodisponibilidad del fármaco activo.

Las composiciones orales pueden incluir opcionalmente componentes adicionales conocidos en la técnica de la formulación tales como edulcorantes, sustancias aromatizantes, agentes reguladores de la viscosidad y componentes similares. Por ejemplo, la estabilidad física de una suspensión puede potenciarse mediante la adición a la disolución de un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable.

El sabor amargo del carisbamato y el tampón, y el sabor desagradable asociado al pH de algunas fórmulas, puede enmascararse opcionalmente por uno o más edulcorantes intensos tales como sucralosa, sacarina, sacarina sódica o potásica o cálcica, acesulfamo potásico o ciclamato sódico, o por el uso de azúcares tales como manitol, fructosa, sacarosa, maltosa y similares en la presente invención. La concentración del edulcorante puede oscilar del 0,04% al 0,5% y en particular es aproximadamente del 0,4%. Un edulcorante preferido de la presente invención es sucralosa a aproximadamente 4 mg/ml.

La palatabilidad de las disoluciones objeto se optimiza adicionalmente por la adición de una o más sustancias aromatizantes. Sustancias aromatizantes adecuadas son aromas frutales tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa, o aromas más fuertes tales como aroma Caramel Chocolate, aroma Mint Cool, aroma Fantasy y similares. Se encontró que el uso de un aroma frutal de frambuesa daba muy buenos resultados de enmascaramiento del sabor en las presentes composiciones. La concentración total de las sustancias aromatizantes puede oscilar de 0,1 a 5,0 mg/ml, preferentemente de 0,3% a 3,0 mg/ml y lo más preferentemente de 1,5 a 2,5 mg/ml.

Las propiedades farmacocinéticas de las suspensiones acuosas según la presente invención pueden depender adicionalmente a un cierto grado de las propiedades fisicoquímicas del sólido de carisbamato, tal como el tamaño de partícula y la forma cristalina.

Composiciones acuosas según la presente invención comprenden convenientemente además un agente de suspensión y un agente humectante, y opcionalmente uno o más de un conservante o agente antimicrobiano, un tampón o regulador de pH y un agente isotonizante. Componentes particulares pueden actuar de dos o más de estos agentes simultáneamente. Por ejemplo, se comportan como un conservante y un tampón, o se comportan como un tampón y un agente isotonizante.

Agentes de suspensión adecuados para su uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son derivados de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, alginatos, quitosano, dextranos, gelatina, polietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxipropileno. Preferentemente se usan celulosa microcristalina y carmelosa sódica en una concentración de 0,5 a 25 mg/ml, más preferentemente de 3,0 a 15 mg/ml, y lo más preferentemente 13 mg/ml.

Agentes humectantes adecuados para su uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son hipromelosa (HPMC), derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitano, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80, lecitina, éteres de polioxietileno y polioxipropileno, desoxicolato sódico. Preferentemente se usa hipromelosa 5 mPa.s en una concentración de 0,1 a 20 mg/ml, más preferentemente 1,0 a 15 mg/ml, y lo más preferentemente 10 mg/ml. Así, la HPMC en la suspensión de la presente invención desempeña dos funciones, como estabilizador cristalino y como agente humectante.

Con el fin de prevenir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias, levaduras y hongos en las composiciones orales que es probable que vayan a usarse repetidamente, se añade un conservante. Los conservantes son antimicrobianos y antioxidantes tales como ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA. Conservantes adecuados deben ser fisicoquímicamente estables y eficaces en el intervalo de pH anteriormente mencionado.

La concentración de los conservantes puede oscilar del 0,05% al 1%, particularmente del 0,1% al 0,5%, y la más particularmente es aproximadamente 0,2%. En la presente invención, el conservante usado para facilitar la formulación es benzoato de sodio, usado preferentemente en una concentración de 0,1 a 2,0 mg/ml, más preferentemente de 1,0 a 1,5 mg/ml, y lo más preferentemente 1,18 mg/ml.

Además, se usan agentes de tamponamiento particulares para mantener el pH de la suspensión acuosa. Una mezcla de ácido cítrico monohidratado se usa preferentemente a una conc. de 0,1 a 2,0 mg/ml y preferentemente de 1,0 a 1,5 mg/ml y lo más preferentemente 1,3 mg/ml.

EJEMPLO

El siguiente ejemplo se proporciona para definir adicionalmente la invención sin, sin embargo, limitar la invención a los detalles de este ejemplo.

Tabla 1

Tabla 2: Componentes, concentraciones (mg/ml) y función:		
Componente	Concentración, mg/ml	Función
Carisbamato	20	Principio activo (PA)
Benzoato de sodio*	1,18	Conservante antimicrobiano
Ácido cítrico monohidratado	1,3	Regulador de pH, agente de tamponamiento, agente potenciador para benzoato de sodio
Celulosa microcristalina y carmelosa sódica	13	Agente de suspensión
Hipromelosa 5 mPa.s	10	Agente humectante, coloide protector
Sucralosa	4	Edulcorante
Frambuesa	2	Aroma
Agua purificada	c.s.p. hasta 1 ml	Vehículo
*1,18 mg de benzoato de sodio = 1 mg de ácido benzoico pH de liberación: 3,5 - 4,5 (objetivo: pH 4,0)		

En la formulación del ejemplo anterior, una disolución se prepara disolviendo el benzoato de sodio en aproximadamente el 30% del volumen de agua total a temperatura ambiente de 22 ºC junto con el ácido cítrico, la sucralosa y el aroma de frambuesa. Se usa benzoato de sodio en lugar de ácido benzoico debido a que el benzoato de sodio se disuelve fácilmente en agua a temperatura ambiente y el ácido benzoico necesita disolverse mediante calentamiento del agua y es difícil de dispersar la HPMC en la disolución de ácido benzoico resultante debido a la formación de aglomerados no dispersables.

Se prepara una segunda disolución dispersando el agente de suspensión, es decir, la hipromelosa (HPMC) y el PA, es decir, el carisbamato, en aproximadamente el 70% del volumen de agua total a 22 ºC. La primera disolución se añade entonces a la dispersión de PA-HPMC mientras se mezcla para formar la suspensión estabilizada. El ácido cítrico monohidratado se añade para ajustar el pH de la formulación final a entre pH 3,5 y 4,5, preferentemente con un pH objetivo de 4,0.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, ser humano animado que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad que está tratándose.

El término “excipiente”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia inerte que puede combinarse con un agente activo para preparar formas de dosificación convenientes, que incluyen, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colores, aromas y edulcorantes.

En vista de la utilidad del carisbamato en el tratamiento de varios trastornos, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se describe anteriormente en este documento para su uso como medicamento en el tratamiento de epilepsia, dolor neuropático, temblor, epileptogénesis, neuroprotección, esquizofrenia, psicosis no esquizofrénicas, alteraciones del comportamiento asociadas a trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, en demencia, alteraciones del comportamiento en retraso mental y autismo, manía bipolar, depresión, ansiedad.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición como se describe anteriormente en este documento para la preparación de un medicamento para tratar epilepsia, dolor neuropático, temblor, epileptogénesis, neuroprotección, esquizofrenia, psicosis no esquizofrénicas, alteraciones del comportamiento asociadas a trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, en demencia, alteraciones del comportamiento en retraso mental y autismo, manía bipolar, depresión, ansiedad.

La presente invención se refiere adicionalmente a las presentes composiciones para su uso en un procedimiento para tratar animales de sangre caliente, en particular seres humanos que padecen epilepsia, dolor neuropático, temblor, epileptogénesis, neuroprotección, esquizofrenia, psicosis no esquizofrénicas, alteraciones del comportamiento asociadas a trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, en demencia, alteraciones del comportamiento en retraso mental y autismo, manía bipolar, depresión y ansiedad, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una suspensión acuosa como se describe anteriormente en este documento. Cantidades terapéuticamente eficaces de carisbamato son de 50 a 1200 mg de dosis diaria total administrada de una a cuatro dosis iguales.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para formar una composición farmacéutica que comprende:

(a) preparar una disolución disolviendo el benzoato de sodio en el 30% del volumen de agua total a temperatura ambiente de 22 ºC;
(b) añadir el ácido cítrico, la sucralosa y el aroma con mezcla;
(c) preparar una segunda disolución dispersando la hipromelosa (HPMC) y el carisbamato en el 70% del volumen de agua total a 22 ºC con mezcla;
(d) añadir la primera disolución a la segunda mientras se agita para formar la suspensión estabilizada; y
(e) añadir el ácido cítrico monohidratado para ajustar el pH de la formulación final a entre pH 3,5 y 4,5.

2. Una composición farmacéutica en forma de una suspensión acuosa que comprende:

a) de 10 a 30 mg de carisbamato; y
b) de 5,0 a 15,0 mg de hipromelosa; y
c) 1 ml de agua,
preparada mediante el procedimiento de la reivindicación 1.

3. Una composición según la reivindicación 2 que comprende además el conservante alcohol bencílico y que comprende además el agente isotonizante manitol o un tampón fosfato.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para su uso en un procedimiento para tratar epilepsia en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 2.

5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en epilepsia, dolor neuropático, temblor, epileptogénesis, neuroprotección, esquizofrenia, psicosis no esquizofrénicas, demencia, alteraciones del comportamiento en retraso mental y autismo, manía bipolar, depresión y ansiedad, en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas.