

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 692**

21 Número de solicitud: 201201252

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**19.12.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**22.07.2014**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2013/070904**

71 Solicitantes:

**ITF RESEARCH PHARMA S.L.U. (100.0%)  
C/ San Rafael, 3  
28108 Alcobendas (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ HERNANDO, Elena y  
RAMÍREZ UÑA, Silvia Jezabel**

74 Agente/Representante:

**BANFI TOSI, Beatriz**

54 Título: **Formulaciones líquidas de carbocisteína de propiedades mejoradas**

57 Resumen:

Formulaciones líquidas de carbocisteína de estabilidad y cualidades organolépticas mejoradas.

**ES 2 478 692 A1**

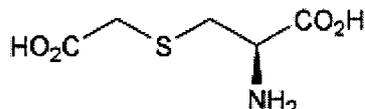
**DESCRIPCIÓN**

## FORMULACIONES LÍQUIDAS DE CARBOCISTEÍNA DE PROPIEDADES MEJORADAS

La presente invención se refiere a formulaciones  
 5 líquidas de carbocisteína de estabilidad y cualidades organolépticas mejoradas.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La carbocisteína, también conocida como S-carboxi metil)-L-cisteína o 3[(carboximetil)tio]alanina, es un fármaco mucolítico y expectorante, indicado para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio  
 15 caracterizadas por producción de mucosidad excesiva y viscosa.



La carbocisteína es administrada oralmente en forma sólida o líquida, por ejemplo en comprimidos, cápsulas y jarabes.

20 Las formulaciones líquidas de carbocisteína son preferidas porque suelen ser mejor aceptadas por los pacientes, pero tienen la desventaja de presentar tiempos de conservación relativamente cortos debido al descenso del título de carbocisteína por debajo de especificaciones, la aparición de productos de  
 25 degradación y, en el caso de soluciones azucaradas, la alteración de las propiedades organolépticas, en particular su oscurecimiento.

30 Como productos de degradación de la carbocisteína en solución han sido identificados el ácido 4H-1,4-tiazin-3-ona-5-carboxílico (de aquí en adelante denominado DF 1247) y el S-carboximetil-L-cistein(±)ulfóxido (de aquí en más DF 1860).

RESUMEN DE LA INVENCION

Existe por tanto la necesidad de disponer de formulaciones líquidas de carbocisteína que durante un tiempo más prolongado:

- mantengan el título de principio activo dentro de especificaciones,
- no muestren oscurecimiento.

10 Los inventores de la presente han encontrado que una cuidadosa selección de excipientes y un estricto mantenimiento del pH dentro de ciertos límites permite obtener soluciones acuosas de carbocisteína que cumplen con estos objetivos.

15 Por una parte han encontrado que, sorprendentemente, el mantenimiento del pH entre 6,5 y 7,25, más preferiblemente entre 6,8 y 7,0 permite un control óptimo de la estabilidad.

Por otra parte han visto que la sustitución del azúcar (sacarosa) por un edulcorante evita el oscurecimiento de la solución.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales líquidas que contienen carbocisteína junto con al menos un sistema regulador de pH y al menos un edulcorante.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de dichas soluciones de carbocisteína en la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio caracterizadas por secreción mucosa excesiva y viscosa.

FIGURAS

Fig.1: Concentración de carbocisteína en función del  
5 tiempo en soluciones mantenida a 25 °C de temperatura y  
60 % de humedad relativa.

Fig.5: Concentración de carbocisteína en función del  
tiempo en soluciones a 30 °C y 65 %HR.

Fig.6: Concentración de carbocisteína en función del  
tiempo en soluciones a 40 °C y 75 %HR.

Fig.4: Concentración del producto de degradación DF-  
10 1247 en función del tiempo en soluciones de  
carbocisteína mantenida a 25 °C y 60 %HR.

Fig.5: Concentración de DF-1247 en función del tiempo  
en soluciones de carbocisteína a 30 °C y 65 %HR.

Fig.6: Concentración de DF-1247 en función del tiempo  
en soluciones de carbocisteína a 40 °C y 75 %HR.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las formulaciones líquidas de la presente invención  
comprenden:

- 20
- carbocisteína;
  - al menos un agente regulador de pH;
  - al menos un edulcorante;
  - al menos un disolvente.

25 En una realización preferida, el disolvente es agua.

La concentración de carbocisteína en la solución puede  
ser cualquiera que permita la administración de una  
dosis eficaz y no tóxica al paciente.

30 El límite inferior de dicha concentración viene  
determinado por la menor cantidad de fármaco que

resulte práctica para preparar soluciones a ser administradas a un paciente y puede ser fácilmente determinado por un experto en la materia. El límite superior está condicionado por la concentración de precipitación del fármaco.

Preferiblemente, la concentración de carbocisteína está entre 2,5 % y 12 % (p/v); más preferiblemente aún entre 5 % y 10 % (p/v).

10 El agente regulador de pH es elegido entre cualquiera de los farmacéuticamente aceptables conocidos por un experto en la materia.

En una realización preferida, el sistema regulador de pH es un tampón fosfato en una cantidad no tóxica y eficaz para mantener el pH entre 6,5 y 7,25, más preferiblemente entre 6,8 y 7,0.

Más preferiblemente, es una sal de fosfato bibásico en una concentración entre 0,1 % y 0,5 % (p/v), preferiblemente entre 0,15 % y 0,25 % (p/v), más preferiblemente aún es 0,2 ± 5 % (p/v).

El edulcorante es preferiblemente un edulcorante de sabor intenso elegido entre el grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico y sus mezclas.

En una realización más preferida, el edulcorante de sabor intenso es seleccionado entre sacarina sódica, ciclamato sódico y sus mezclas en una cantidad eficaz y no tóxica.

30 Preferiblemente, la sacarina sódica es utilizada en una concentración entre 0,07 % y 0,3 % (p/v), más preferiblemente aún entre 0,07 % y 0,1 % (p/v). El ciclamato sódico es empleado en una concentración entre 0,1 % y 0,5 % (p/v), más preferiblemente aún entre 0,3 % y 0,5 % (p/v).

Las formulaciones líquidas de la presente invención pueden contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agentes  
5 saborizantes, colorantes, reguladores de la viscosidad y conservantes.

Preferiblemente, las formulaciones contienen un agente conservante seleccionado entre p-hidroxibenzoato de metilo (metilparaben), p-hidroxibenzoato de propilo  
10 (propilparaben) y sus mezclas en una cantidad no tóxica y eficaz para asegurar la estabilidad y evitar la contaminación de la solución.

Más preferiblemente, el conservante es metilparaben en una concentración entre 0,1 % y 0,3 % (p/v), de forma  
15 más preferida aún entre 0,15 % y 0,3 % (p/v).

Tanto los excipientes como el principio activo utilizados en estas formulaciones son conocidos y  
20 pueden ser obtenidos de fuentes comerciales.

Las formulaciones líquidas de la presente invención se pueden preparar utilizando cualquiera de las técnicas conocidas por un experto en la materia.

25 Por ejemplo, añadir agua a un reactor hasta alcanzar una parte del volumen final, añadir una base y agitar hasta su completa disolución. A continuación ir incorporando uno a uno los demás componentes de la formulación: carbocisteína, agente regulador del pH,  
30 edulcorante(s) y, opcionalmente, los demás ingredientes agitando hasta completa disolución de cada uno de ellos antes de incorporar el siguiente.

En caso de ser necesario añadir un agente viscosante, se puede dispersar previamente en agua en un reactor  
35 auxiliar hasta obtener una dispersión homogénea y

traslúcida e incorporarlo al reactor principal bajo agitación.

Finalmente, homogeneizar la solución resultante y comprobar el pH. En caso de que éste caiga fuera del  
 5 rango  $6,8 \pm 0,2$ , ajustar con soluciones ácidas o básicas, según proceda. Por último, enrasar al volumen final de la solución.

10 EJEMPLOS

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos:

15 Ejemplo 1. Solución de carbocisteína 5 %

|                                    | Concentración % (p/v) |
|------------------------------------|-----------------------|
| Carbocisteína                      | 5                     |
| Fosfato sódico dibásico            | 0,2                   |
| 20 Sacarina sódica                 | 0,08                  |
| Ciclamato sódico                   | 0,5                   |
| Sal sódica de                      |                       |
| p-hidroxibenzoato de metilo        | 0,17                  |
| Esencia de frambuesa               | 0,07                  |
| 25 Rojo punzó                      | 0,004                 |
| Hidróxido sódico <sup>1</sup>      | 2,26                  |
| Ácido cítrico anhidro <sup>1</sup> | 0,08                  |
| Natrosol HHX                       | 0,3                   |
| 30 Agua purificada                 | csp 100 ml            |

<sup>1</sup> La solución podrá llevar hidróxido sódico o ácido cítrico adicional para ajustar el pH

35

Ejemplo 2. Ensayos de estabilidad de soluciones de carbocisteína 5%

5 Para determinar la estabilidad se mantienen muestras de soluciones preparadas de acuerdo con el procedimiento antes descrito, denominadas Z001 y Z002, bajo diferentes condiciones atmosféricas.

10 Cada 3 meses se toman alícuotas de dichas muestras y se procede a la identificación y cuantificación de carbocisteína y DF 1247 por cromatografía líquida de alta resolución utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

- Equipo: cromatógrafo de líquidos Agilent 1100
- Columna: C18
- 15 - Fase móvil: 90%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,025 M (pH=3,0) : 10% acetonitrilo
- Flujo fase móvil: 1,5 mL/min
- Temperatura: 25 °C
- Detector: absorción UV,  $\lambda=210$  nm / Ref. 360
- Volumen de inyección: 20  $\mu\text{L}$
- 20 - Tiempo de análisis: 30 minutos

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras 1 a 6. Se puede observar claramente que el título de carbocisteína y la concentración del producto de descomposición DF 1247 se mantienen dentro de especificaciones al menos durante 9 meses.

25 Además, no se aprecia oscurecimiento de las soluciones durante, al menos, ese tiempo.

30

35

**Tabla 1**

| Carbocisteína |                 | Especificación: 4,5-5,5 g/100 mL |        |     |     |     |
|---------------|-----------------|----------------------------------|--------|-----|-----|-----|
| 5             | 40°C/75%        |                                  | Tiempo |     |     |     |
|               |                 | 0                                | 1      | 3   | 6   |     |
|               | Z001 (g/100 mL) | 4,8                              | 4,9    | 4,8 | 4,8 |     |
|               | Z002 (g/100 mL) | 4,9                              | 4,9    | 4,8 | 4,9 |     |
|               |                 |                                  |        |     |     |     |
| 10            | 30°C/65%        |                                  | Tiempo |     |     |     |
|               |                 | 0                                | 1      | 3   | 6   | 9   |
|               | Z001 (g/100 mL) | 4,8                              | 4,9    | 4,9 | 4,8 | 4,8 |
|               | Z002 (g/100 mL) | 4,9                              | 4,9    | 4,9 | 4,7 | 4,8 |
|               |                 |                                  |        |     |     |     |
| 15            | 25°C/60%        |                                  | Tiempo |     |     |     |
|               |                 | 0                                | 1      | 3   | 6   | 9   |
|               | Z001 (g/100 mL) | 4,8                              | 4,9    | 4,9 | 4,8 | 4,9 |
|               | Z002 (g/100 mL) | 4,9                              | 4,9    | 4,9 | 4,8 | 4,9 |
|               |                 |                                  |        |     |     |     |

**Tabla 2**

| DF-1247 |          | Especificación: $\leq 4,4\%$ |        |     |     |     |
|---------|----------|------------------------------|--------|-----|-----|-----|
| 20      | 40°C/75% |                              | Tiempo |     |     |     |
|         |          | 0                            | 1      | 3   | 6   |     |
|         | Z001(%)  | 0,1                          | 0,5    | 1,2 | 2,1 |     |
|         | Z002(%)  | 0,1                          | 0,5    | 1,3 | 2,1 |     |
|         |          |                              |        |     |     |     |
| 25      | 30°C/65% |                              | Tiempo |     |     |     |
|         |          | 0                            | 1      | 3   | 6   | 9   |
|         | Z001(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,4 | 0,9 | 1,3 |
|         | Z002(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,4 | 0,9 | 1,3 |
|         |          |                              |        |     |     |     |
| 30      | 25°C/60% |                              | Tiempo |     |     |     |
|         |          | 0                            | 1      | 3   | 6   | 9   |
|         | Z001(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,2 | 0,5 | 0,7 |
|         | Z002(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,2 | 0,5 | 0,6 |
|         |          |                              |        |     |     |     |
| 35      | 25°C/60% |                              | Tiempo |     |     |     |
|         |          | 0                            | 1      | 3   | 6   | 9   |
|         | Z001(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,2 | 0,5 | 0,7 |
|         | Z002(%)  | 0,1                          | 0,2    | 0,2 | 0,5 | 0,6 |
|         |          |                              |        |     |     |     |

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones líquidas de carbocisteína que  
5 comprenden:
- carbocisteína;
  - al menos un agente regulador de pH;
  - al menos un edulcorante;
  - al menos un disolvente.
- 10
2. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1  
caracterizadas porque el disolvente es agua.
3. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1  
15 caracterizadas porque el agente regulador de pH es un  
tampón fosfato.
4. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1  
caracterizada porque el edulcorante es elegido del  
20 grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato  
sódico, acesulfamo sódico y sus mezclas.
5. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 4  
caracterizada porque el edulcorante es seleccionado  
25 entre sacarina sódica, ciclamato sódico y sus mezclas.
6. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1 que  
opcionalmente comprende un agente conservante.
- 30 7. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 6  
caracterizada porque el agente conservante es  
seleccionado entre p-hidroxibenzoato de metilo, p-  
hidroxibenzoato de propilo y sus mezclas.

35

8. Uso de las formulaciones de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades del tracto respiratorio caracterizadas por  
5 producción de mucosidad excesiva y viscosa.

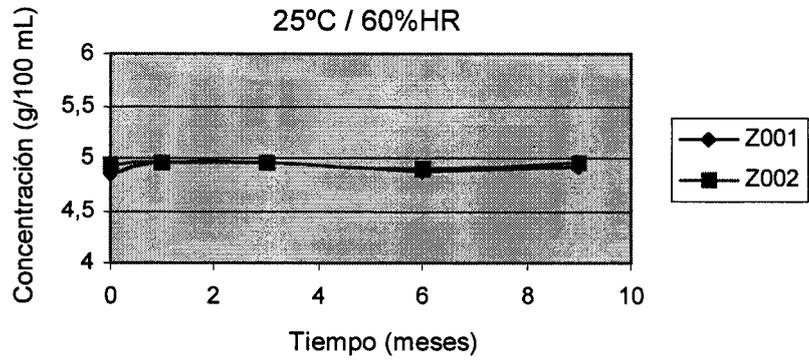


Fig. 1

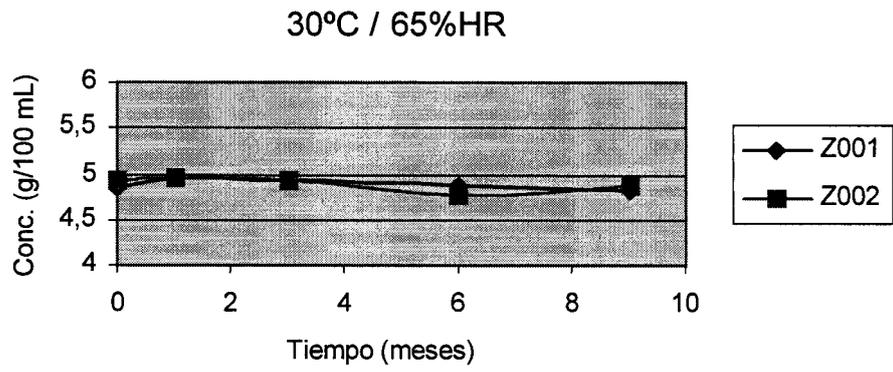


Fig. 2

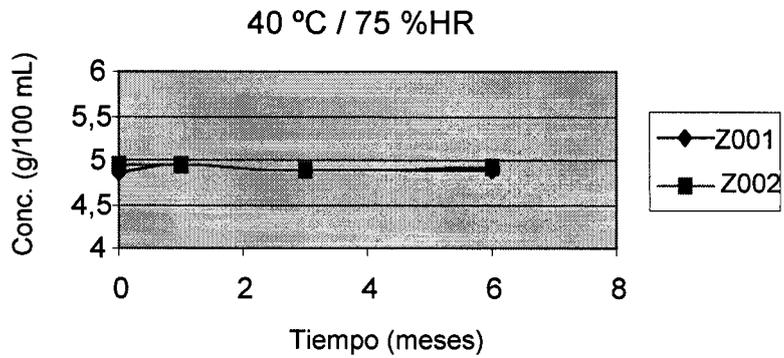


Fig. 3

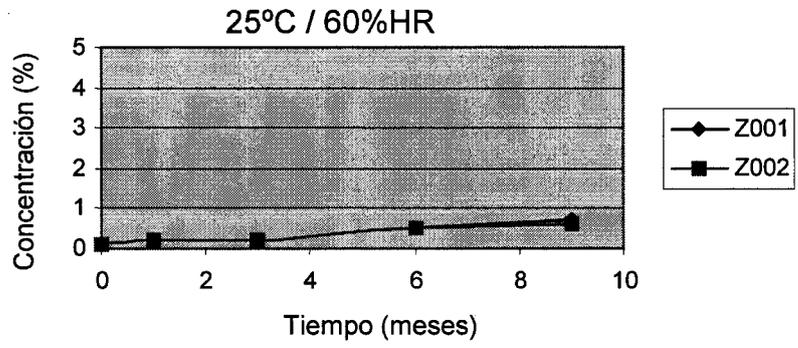


Fig. 4

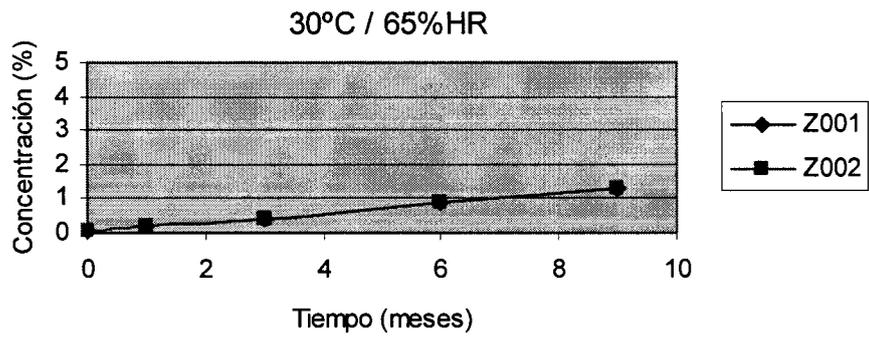


Fig. 5

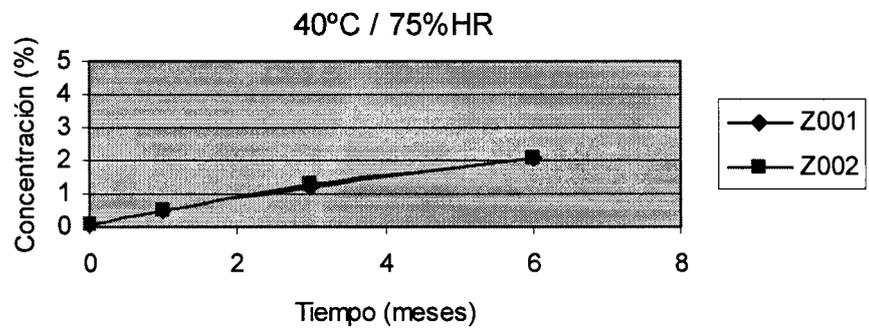


Fig. 6