

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 432**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2007 E 07833718 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2086524**

54 Título: **Composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal**

30 Prioridad:

15.11.2006 US 599767

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

20.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KIM, KWON HO;
KAUR, PARAMJEET;
JO, JAE HOON;
BAEK, MYOUNG KI y
YUK, YEO JOO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 529 432 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 anticonvulsiva transnasal

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica anticonvulsiva para la administración por vía transmucosa de diazepam que tiene una solubilidad y una permeabilidad transmucosa de diazepam mejoradas.

Técnica antecedente

10 El estado epiléptico (EE), una crisis epiléptica prolongada, se refiere a una emergencia neurológica grave que puede tener como consecuencia una tasa de mortalidad del 3 al 35 % en la totalidad de pacientes con EE. El objetivo principal del tratamiento del EE reside en la gestión rápida de la actividad de la crisis patológica, ya que cuanto más tiempo permanezca sin tratar un episodio de estado epiléptico, más difícil es este de controlar y mayor es el riesgo de un daño cerebral permanente. Por lo tanto, es esencial en la gestión de los pacientes un tratamiento rápido que implique la administración de una composición farmacéutica en forma de una formulación farmacéutica apropiada que contenga un ingrediente farmacológico activo en una dosis adecuada.

15 Actualmente, se ha demostrado que varios regímenes farmacológicos conocidos en la técnica son eficaces en el tratamiento de estados epilépticos. El diazepam es una de las benzodiazepinas más ampliamente usadas para este fin. La administración intravenosa (IV) de anticonvulsivos, tales como diazepam, es el modo más rápido de suprimir las convulsiones epilépticas. No obstante, pueden ser muy deseables otras vías de administración cuando la administración intravenosa es inconveniente o se retrasa, por ejemplo, debido a dificultades técnicas tales como
20 requerimientos de equipos estériles y personal entrenado y debido al desarrollo probable de flebitis. Además, la administración intravenosa de dicha medicación está asociada a menudo con hipotensión, arritmia cardíaca o depresión del sistema nervioso central (CNS). A este respecto, Moolenaar y col. (Int. J. Pharm., 5: 127-137 (1986)) han intentado una administración de diazepam a seres humanos a través de otras vías tales como inyección intramuscular, comprimido oral y solución rectal. Se halló que solo la administración rectal proporciona una
25 absorción bastante rápida del fármaco y por ello, puede considerarse como una vía de administración alternativa a la inyección IV. No obstante, la vía rectal es un modo de administración del fármaco inconveniente particularmente en los pacientes que requieren un tratamiento de emergencia.

30 La patente de Estados Unidos N° 4863720, presentada por Burghardt, divulga una preparación farmacéutica pulverizable sublingual en la que el ingrediente farmacológico activo puede ser una benzodiazepina. Dichas preparaciones contienen preferentemente polietilenglicol (PEG), y son componentes requeridos el etanol y di- y/o triglicéridos de ácidos grasos y un gas propulsor farmacéuticamente aceptable.

35 Más recientemente parece que la membrana de la mucosa nasal ofrece una vía práctica de administración para lograr efectos terapéuticos de diversas sustancias medicinales. La administración intranasal tiene la ventaja de que pueden administrarse fármacos de interés fácilmente y de forma sencilla para lograr efectos sistémicos o tópicos, según se requiera. No obstante, el problema principal asociado con la administración de fármaco por vía intranasal es el hecho de que la mayor parte de las moléculas de fármacos se difunden poco y lentamente a través de la membrana de la mucosa nasal y, por ello, no puede lograrse el nivel deseado del agente terapéutico por medio de una administración transnasal sencilla. Una limitación adicional con respecto a la administración nasal es que está limitada típicamente a un volumen pequeño. Es decir, generalmente no es posible administrar el fármaco a un nivel
40 de dosis de más de aproximadamente 150 µl por fosa nasal. Los volúmenes de la formulación que exceden el nivel anterior se escurrirán al interior de la faringe y se tragarán. Por lo tanto, es necesario que la dosis requerida de fármaco se proporcione en dicho volumen.

45 Además, es difícil desarrollar una formulación farmacéutica de diazepam adecuada para su administración mediante pulverización nasal debido a la baja solubilidad del diazepam en agua, que se usa convencionalmente para disolver el fármaco para su administración. Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de desarrollar un vehículo disolvente que pueda disolver la medicación deseada, es decir, diazepam, a una concentración elevada, sin causar simultáneamente irritabilidad en la mucosa nasal.

50 La velocidad de absorción del fármaco por vía intranasal puede aumentarse mediante la administración conjunta del fármaco deseado con un coadyuvante químico o un potenciador de la penetración. Por ejemplo, Lau y Slattery (Lau y col., Int. J. Pharm., 54: 171-174 (1989)) han intentado la administración nasal de una benzodiazepina tal como diazepam disolviéndola en una diversidad de disolventes tales como triacetina, dimetilsulfóxido, PEG 400, Cremophor EL, Lipal-9-LA, adipato de isopropilo y Azone.

55 No obstante, se ha hallado que, aunque la mayor parte de los disolventes disuelven el diazepam a la concentración deseada, las soluciones resultantes eran demasiado irritantes como para usarlas para la administración transnasal. Se halló que el Cremophor EL tenía la irritabilidad más baja para tejidos de mucosa nasal, pero la absorción por vía nasal del fármaco usando dicho vehículo en seres humanos fue bastante lenta (T de 1,4 horas) y la concentración máxima fue muy baja, en comparación con la observada después de la administración IV.

En los últimos años, Li y col. (International Journal of Pharmaceutics Vol. 237, páginas 77-85, 2002) han divulgado microemulsiones para la administración transnasal de inicio rápido de diazepam.

Además, la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 divulga una composición para la administración transnasal de diazepam mediante una preparación solubilizada en la que se disuelve diazepam usando un alcohol alifático, glicol y agua como disolvente polar. Además, la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 divulga una microemulsión para la administración transnasal de diazepam en la que se disuelve diazepam usando un vehículo de emulsión que comprende la misma cantidad de un ácido graso que de agua, siendo lo restante un tensioactivo hidrófilo y un disolvente polar, por ejemplo glicol.

La preparación farmacéutica divulgada en la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 es una preparación solubilizada en la que se usan un alcohol alifático, un glicol como disolvente polar y etanol en grandes cantidades. Según esta técnica, cuando está contenida una cantidad pequeña de diazepam en la preparación, es posible potenciar la permeabilidad transmucosa del diazepam. No obstante, cuando el contenido de diazepam se aumenta a un nivel superior al 2,5 % como en el ejemplo 4 de dicho documento, lo que tiene como consecuencia una disolución mala de diazepam y, consecuentemente, se requiere una administración transnasal de diazepam en un gran volumen para administrar una concentración eficaz del fármaco, pueden surgir problemas asociados con la necesidad de una administración repetida, debido a que la cantidad máxima posible de administración intranasal está limitada a un nivel de 150 µl, tal como se ha discutido anteriormente en el presente documento. Además, la preparación divulgada en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 es una preparación en microemulsión que usa las mismas cantidades de un éster de ácido graso que de agua y cantidades grandes de un tensioactivo hidrófilo, y un disolvente polar, por ejemplo glicol, y un alcohol. Según esta técnica, la concentración de diazepam en la preparación es de 41 mg/ml y, por lo tanto, el diazepam puede disolverse hasta una concentración de aproximadamente el 4,1 %, lo que tiene como consecuencia, por lo tanto, una solubilidad aumentada de diazepam en comparación con la preparación de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211. No obstante, esta formulación farmacéutica padece de una permeabilidad transmucosa reducida y, por lo tanto, también requiere una administración de diazepam en un volumen grande para administrar una concentración eficaz del fármaco, provocando de este modo un inconveniente asociado con la necesidad de una administración repetida. Por lo tanto, existe la necesidad de una composición farmacéutica para la administración transmucosa de diazepam que tenga una solubilidad y una permeabilidad transmucosa mejoradas de diazepam. Dichas composiciones y un procedimiento de tratamiento se proporcionan según la presente invención.

30 **Divulgación de la invención**

Solución técnica

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal que comprende del 4 al 6 % en peso de diazepam como ingrediente activo, del 8 al 12 % en peso de agua, del 35 al 45 % en peso de un éster de ácido graso que es una mezcla de macrogol-8-glicéridos de caprilocaproílo y laurato de etilo en una relación en peso de 4,5:3,5 a 5,5:2,5, del 30 al 45 % en peso de dietilenglicol monoetil éter, del 12 al 17 % en peso de etanol y del 0,5 al 1,2 % en peso de glicocolato de sodio.

Se proporciona también un procedimiento de tratamiento de una convulsión que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica mencionada anteriormente a un paciente que padece de la misma.

40 **Breve descripción de los dibujos**

La presente invención se entenderá más claramente con la descripción detallada siguiente tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

La FIG. 1 es un gráfico que muestra perfiles farmacocinéticos (PK) después de la administración intravenosa (IV) y transnasal (TN) de una formulación de diazepam convencional y una formulación de diazepam según la presente invención; y

La FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra una concentración de diazepam en diversas regiones encefálicas de un conejo después de la administración intravenosa (IV) y transnasal (TN) de una formulación de diazepam transnasal según la presente invención.

Mejor forma de realizar la invención

Las composiciones farmacéuticas anticonvulsivas transnasales según la presente invención comprenden diazepam como ingrediente activo, agua, un éster de ácido graso, dietilenglicol monoetil éter, etanol y glicocolato de sodio, en las que el peso del éster de ácido graso es al menos 2 veces superior al del agua y es también al menos 2 veces superior al del etanol. Las formulaciones en microemulsión anticonvulsivas transnasales que contienen diazepam de la presente invención poseen características superiores en comparación con formulaciones similares divulgadas en la literatura tal como se ha descrito anteriormente.

Como resultado de una diversidad de estudios y experimentos extensivos e intensivos, los inventores de la presente invención han descubierto que una formulación anticonvulsiva en microemulsión transnasal que contiene diazepam que comprende un contenido minimizado de agua y etanol, un éster de ácido graso como ingrediente principal y dietilenglicol monoetil éter muestra una solubilidad de diazepam mejorada de hasta el 6 %, en comparación con la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 (2,5 %) y la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 (4,1 %), y también muestra un aumento de 2,2 veces de la permeabilidad transmucosa *in vitro* en comparación con la de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211. La presente invención se ha completado en base a estos hallazgos.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende diazepam como ingrediente activo, agua, un éster de ácido graso, dietilenglicol monoetil éter, etanol y glicocolato de sodio, en la que el peso del éster de ácido graso es al menos 2 veces superior al del agua y es también al menos 2 veces superior al del etanol. Reducir el peso del éster de ácido graso por debajo de estos niveles puede tener como consecuencia indeseable la pérdida de transparencia y una reducción de la estabilidad de la microemulsión resultante. Preferentemente, la cantidad del éster de ácido graso en la composición es de 2 a 4 veces el peso de agua presente y es de 2 a 3,5 veces el peso de etanol.

El diazepam, un ingrediente activo anticonvulsivo contenido en la composición de la presente invención está contenido en una cantidad del 4 al 6 % en peso, en base al peso total de la composición.

Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos que pueden usarse en la presente invención incluyen macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo y laurato de etilo. Estos materiales se usan en combinación. El éster de ácido graso está contenido en una cantidad del 35 al 45 % en peso, en base al peso total de la composición. Más preferentemente, el éster de ácido graso está contenido en una cantidad del 38 al 42 % en peso, en base al peso total de la composición. El éster de ácido graso es una mezcla de macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo y laurato de etilo en una relación en peso de 4,5:3,5 a 5,5:2,5.

La suma de agua y etanol es preferentemente de aproximadamente el 20 al 30 % en peso, en base al peso total de la composición. El glicocolato de sodio está contenido en una cantidad del 0,5 al 1,2 % en peso, en base al peso total de la composición.

El dietilenglicol monoetil éter está contenido en una cantidad del 30 al 45 % en peso, en base al peso total de la composición. El dietilenglicol monoetil éter que puede usarse en la presente invención está disponible comercialmente y puede incluir, por ejemplo Transcutol P (denominación comercial, producido y comercializado por Gattefosse, Westwood, NJ, Estados Unidos).

En la realización preferente, la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal de la presente invención consiste en aproximadamente del 4 al 6 % en peso de diazepam, del 8 al 12 % en peso de agua, del 35 al 45 % en peso de éster de ácido graso, del 30 al 45 % en peso de dietilenglicol monoetil éter y de aproximadamente el 12 al 17 % en peso de etanol.

Las emulsiones objeto se forman por técnicas convencionales. Por ejemplo, las emulsiones objeto pueden prepararse como sigue. El aceite (laurato de etilo) y el tensioactivo/cotensioactivo (transcutol/macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo/etanol) se pesan con exactitud y se mezclan completamente mediante un mezclador apropiado con un agitador magnético para formar una mezcla transparente y homogénea. La mezcla de aceite/tensioactivo/cotensioactivo se valora después con una cantidad exacta de agua destilada gota a gota con mezclador constante y minucioso (con sonicación) para formar una microemulsión transparente. Se prepara glicocolato de sodio (SGC; Sigma-Aldrich) al 1 % p/v disolviendo 1 gramo de SGC en una cantidad suficiente de la microemulsión básica anterior para preparar 100 ml. Las microemulsiones que incorporan diazepam se preparan disolviendo la cantidad pesada del fármaco en polvo (por ejemplo, 2 g, 4 g y 6 g) en una cantidad suficiente de SGC al 1 % (p/v)/ME para preparar un total de 100 ml de una preparación de fármaco en microemulsión transparente.

El uso de la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal de la presente invención facilita enormemente la administración del fármaco. En comparación con la administración por vía parenteral, por ejemplo con un pulverizador, gotero o nebulizador sencillo, proporcionará una administración rápida y conveniente de los medicamentos, en particular para el tratamiento de emergencia de episodios de epilepsia convulsivos agudos. Desde un punto de vista clínico, la administración transnasal proporciona a menudo una duración mejorada de efectos anticonvulsivos. Según la presente invención, los efectos terapéuticos y la duración del fármaco pueden controlarse más eficazmente y con más exactitud mediante una administración de dosis única o múltiple de la preparación de la invención. Incluso aunque la presente invención se haya descrito con respecto a un anticonvulsivo como compuesto modelo, se apreciará que también puede aplicarse a otros agentes biológicamente activos que pueden administrarse a diversas membranas mucosas de seres humanos y animales.

Ejemplos

A continuación la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos siguientes. Estos ejemplos se proporcionan solo para ilustrar la presente invención y no deberían tomarse como limitación del ámbito y el espíritu de la presente invención.

Ejemplo 1: Estudio de permeación de la membrana mucosa nasal *in vitro*

La membrana mucosa nasal usada en el experimento *in vitro* se obtuvo de conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban de 2,5 a 3,0 kg. Los conejos se sacrificaron mediante inyección intravenosa (IV) de pentobarbital sódico. El septo nasal se retiró cuidadosamente de un bloque óseo usando tijeras quirúrgicas y una sierra para cortar huesos. Después se extrajeron dos piezas de la membrana nasal cuidadosamente del septo nasal sin tocar el centro de la superficie de la membrana y se lavaron con una solución salina normal. La membrana mucosa se montó entre dos

5

10

15

semicélulas de un sistema celular de difusión de vidrio. El área expuesta de la membrana mucosa nasal fue de aproximadamente 0,196 cm². Se introdujo una solución o una suspensión de ensayo (3,5 ml) en un lado mucoso de la membrana en el compartimiento donante mientras que se añadieron 3,5 ml de una mezcla del 10 % de etanol, el 40 % de propilenglicol y el 50 % de solución tampón de fosfatos isotónica (pH 7,4) al compartimiento receptor. La totalidad del sistema de difusión se mantuvo a 37 °C a lo largo del experimento. A intervalos de tiempo predeterminados, se retiraron 100 µl de solución receptora para el ensayo y se rellenaron con un volumen igual de un medio receptor nuevo para mantener el volumen constante. El valor del flujo en estado estacionario se calculó a partir de la pendiente lineal obtenida representando una cantidad acumulativa de un fármaco permeado en función del tiempo. Cada experimento se llevó a cabo al menos por duplicado.

Para determinar la cantidad de diazepam contenido en el medio receptor, este estudio usó un sistema de cromatografía líquida de alta presión equipado con un sistema de administración de múltiples disolventes (Model 600E, Waters Associates, Milford, MA, Estados Unidos), un inyector automático (Modelo 717 Plus, Waters Associates), un detector de haz de fotiodo (Modelo 996, Waters Associates), una columna C₁₈ simétrica de fase inversa (150 mm x 3,9 mm ID, 5 µm), y un sistema informático Millennium 2010. Las fases móviles y las longitudes de onda UV usadas para el análisis de diazepam fueron el 70 % de metanol y el 30 % de agua a 254 nm; el 60 % de metanol y el 40 % de agua a 252 nm; y el 25 % de acetonitrilo y el 75 % de agua a 262 nm, respectivamente. Este procedimiento experimental se usó en el ejemplo 3.

20

Ejemplo 2: Preparación de formulaciones de diazepam

Para realizar una comparación de la permeabilidad transmucosa de un fármaco en conejos, se prepararon la preparación transnasal divulgada en la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 (Formulación 1) y una preparación en microemulsión usando un sistema vehículo de la presente invención (Formulación 2). Ambas preparaciones se formularon para que contuvieran el mismo peso de diazepam. Para el experimento de permeación transmucosa, la preparación de diazepam de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 se preparó añadiendo glicocolato de sodio al 1 % a un vehículo codisolvente que consistía en el 30 % de etanol (ETOH), el 60 % de propilenglicol (PG) y el 10 % de agua (WT), seguido por la adición de diazepam al 1 % (Formulación 1). Una preparación que contenía diazepam al 1 % se preparó usando un sistema vehículo de microemulsión (véase la Tabla 1) de la presente invención (Formulación 2). Como macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo se usó Labrasol (disponible de Gattefosse, Westwood, NJ, Estados Unidos). Como dietilglicol monoetil éter se usó Transcutol P (disponible de Gattefosse, Westwood, NJ, Estados Unidos). Otros reactivos que incluyen laurato de etilo, etanol y glicocolato de sodio se adquirieron de Sigma Chemical.

25

30

35

Tabla 1

[Tabla 1]

[Tabla]	
Tabla 1: Composición de la Formulación 2	
Ingredientes	Contenido (% en peso)
Macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo	25,0
Dietilglicol monoetil éter	37,5
Laurato de etilo	15,0
Etanol	12,5
Agua destilada	10,0
Glicocolato de sodio	1,0

Ejemplo 3

Este ejemplo se pretende para el estudio de permeación *in vitro* de diazepam a través de membrana nasal recién escindida. En este estudio, la permeabilidad transmucosa se comparó entre la Formulación 1 para administración transnasal propuesta por la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 tal como se ha descrito anteriormente y la Formulación 2 según la presente invención.

40

45

Tabla 2

[Tabla 2]

[Tabla] Tabla 2: Permeabilidad transmucosa de formulaciones transnasales	
Formulaciones	Permeabilidad Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
Formulación 1 (patente de Estados Unidos N° 6.627.211)	89,7 \pm 10,1
Formulación 2 (vehículo de la invención)	196,6 \pm 4,9

Ejemplo 4: Preparación de formulaciones de diazepam

5 La biodisponibilidad de la preparación de la presente invención que contiene diazepam se evaluó después de la administración intranasal a conejos blancos de Nueva Zelanda (n=3-4). Para realizar la comparación, se examinó *in vivo* la biodisponibilidad de una inyección de diazepam después de la administración intravenosa a una dosis de 1 mg/kg. Esta formulación inyectable (10 mg/2 ml) se adquirió de Elkins-Sinn, Inc. (Cherry Hill, NJ, Estados Unidos) que se preparó con propilenglicol (0,4 ml), alcohol (0,1 ml), alcohol bencílico (0,015 ml), benzoato de sodio/ácido benzoico (50 mg) y agua para inyección según se necesite hasta hacer un volumen de 1 ml (Formulación 3).

10 Para realizar la comparación, se prepararon, respectivamente, una preparación transnasal de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 (Formulación al 4,2 % de diazepam), una preparación transnasal de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 (Formulación al 5,4 % de diazepam) y una preparación en microemulsión usando un sistema vehículo de la presente invención (Formulación al 6,6 % de diazepam). Todas las preparaciones se formularon para que contuvieran diazepam en una cantidad (peso) que mostrara una solubilidad máxima.

15 Para los experimentos de permeación transmucosa, la preparación de diazepam de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 se preparó añadiendo glicocolato de sodio al 1 % a un vehículo codisolvente que consistía en el 30 % de etanol (ETOH), el 60 % de propilenglicol (PG) y el 10 % de agua (WT), seguido por la adición del 2 % de diazepam (Formulación 4). Además, se preparó la preparación de diazepam de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 añadiendo el 4 % de diazepam a un vehículo de microemulsión que consistía en el 15 % de laurato de etilo, el 23,3 % de polisorbato-80, el 23,3 % de propilenglicol, el 23,4 % de etanol y el 15 % de agua, según la Fórmula A de los ejemplos de dicho documento (Formulación 5). Se preparó una preparación al 6 % de diazepam tal como se ha descrito en el ejemplo 2 usando un sistema vehículo de microemulsión de la presente invención (Formulación 6).

Ejemplo 5: Biodisponibilidad de formulaciones de diazepam

25 Justo antes del experimento, se pesaron conejos (n=3-4) y se mantuvieron en jaulas de conejos. Para la administración de la inyección intravenosa (IV), los conejos (n=3) recibieron 1 mg/kg de diazepam mediante una infusión a través de una vena de la oreja de la Formulación 3 durante 20 s. Para la administración transnasal (TN), cada conejo recibió 2 mg/kg de diazepam mediante pulverización de los volúmenes requeridos de las Formulaciones 4, 5 y 6 en cada fosa nasal de los animales en un periodo de 5 s, usando un dispositivo de pulverización Pfeiffer.

30 Se recogieron muestras de sangre (1 ml) de venas de la oreja de los conejos en los puntos temporales de 0, 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60 y 120 min después de la administración IV y TN. A partir de las muestras de sangre, se separó el plasma por centrifugación y se almacenó a -20 °C hasta el análisis.

35 Para realizar el análisis, las muestras de plasma (0,5 ml) se transfirieron cuidadosamente a tubos de centrifugación de polipropileno de 1,5 ml. Después de añadir metanol (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) a las muestras de plasma, la mezcla se agitó en vórtice durante 30 s y se centrifugó a 4000 rpm durante 10 min. La concentración en plasma de diazepam se analizó mediante HPLC. El análisis se realizó con el aparato Waters HPLC tal como se ha descrito en el ejemplo 1. La columna usada en este estudio era una columna C simétrica de 3,9 mm x 150 mm x 5 μm . La fase móvil fue una mezcla del 50 % de metanol: 10 % de acetonitrilo: 40 % de tampón de fosfato (pH 3,5) (v/v). El caudal de la fase móvil fue de 1 ml/min y la detección UV se realizó a 229 nm. El límite de detección para el diazepam fue de 15 ng/ml. El área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma-tiempo, de 0 min a 60 min, se calculó mediante el procedimiento trapezoidal lineal.

40 Los datos de biodisponibilidad obtenidos de este modo se proporcionan en la tabla 3, más adelante. La biodisponibilidad y los perfiles farmacocinéticos, obtenidos después de la administración de una preparación de administración IV (Formulación 3) única, Formulaciones 4 y 5 para la administración transnasal de diazepam según la técnica anterior convencional y la preparación transnasal de la presente invención (Formulación 6), se representan en la FIG. 1.

45 Como puede observarse a partir de los resultados de la Tabla 3 siguiente, la biodisponibilidad de la Formulación 4 es superior a la de la Formulación 6. No obstante, como se ha discutido anteriormente en el presente documento, la solubilidad de diazepam máxima de la Formulación 4 es de aproximadamente el 2 % y la de la Formulación 5 es de aproximadamente el 4 %, mientras que la de la Formulación 6 es de aproximadamente el 6 %. Por lo tanto, las Formulaciones 4 y 5 requieren administración transnasal dos veces o más para ejercer los efectos terapéuticos

deseados, mientras que la Formulación 6 puede mostrar los efectos deseados incluso con una única administración transnasal y, por lo tanto, es significativamente ventajosa para su comercialización en el mercado.

Tabla 3

[Tabla 3]

[Tabla] Tabla 3: Biodisponibilidad de formulaciones transnasales en un periodo de 1 hora	
Formulaciones	Biodisponibilidad (F, %) ^b
Formulación 3 (para inyección, IV) ^a	100
Formulación 4 (patente de Estados Unidos N° 6.627.211)	65,0
Formulación 5 (solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1)	50,3
Formulación 6 (vehículo de la invención)	56,2

^a Formulación 3 IV: 0,5 % de inyección de diazepam, USP, Elkins-Sinn, Inc. (PG/ETOH, alcohol bencílico/benzoato de sodio/ácido benzoico, agua para inyección)
^b Área bajo la curva, durante 1 hora

5

Datos normalizados determinados usando la ecuación siguiente:

$$F = \frac{AUC_{\text{TN, 2mg, 1h}}}{(2 \times AUC_{\text{IV, 1mg, 1h}})} \times 100$$

Ejemplo 6: Estudio de la distribución de diazepam en diversas regiones encefálicas de conejos

10 Inmediatamente antes del experimento, se pesaron conejos y se mantuvieron en jaulas de conejos. Se dividieron treinta conejos en dos grupos, es decir, un grupo de inyección intravenosa (IV) y un grupo de administración transnasal (TN), que consistían cada uno en 15 animales. En el grupo de inyección IV, los conejos (n=3) recibieron 1 mg/kg de diazepam mediante una infusión en una vena de la oreja de la Fórmula 3 durante 20 s. Con este fin, se prepararon cinco grupos que consistían en 3 animales. En el grupo de administración TN, cada conejo recibió 2 mg/kg de diazepam mediante pulverización de la Formulación 6 en cada una de las fosas nasales de los animales
 15 en un periodo de 5 s, usando un dispositivo de pulverización Pfeiffer. Se recogieron muestras encefálicas respectivamente en los puntos temporales de 5, 10, 20, 40 y 60 minutos después de la inyección IV (Formulación 3) y de la administración TN (Formulación 6). Se usaron tres animales para cada tiempo de muestreo.

20 Se recogieron muestras de plasma (3 ml cada una) de las venas de la oreja de los conejos en los mismos puntos temporales. Después de ello, los animales se sacrificaron y se recogió 1 ml de líquido cefalorraquídeo (CSF) usando una punción cisternal. Después, el encéfalo se aisló del cráneo del animal. El encéfalo aislado de este modo se lavó inmediatamente con solución salina fisiológica para eliminar la sangre coagulada, se limpió con una toallita Kimberly-Clarks e inmediatamente se almacenó a -40 °C hasta el análisis.

Para el análisis, el encéfalo del conejo se dividió en 6 regiones: bulbo olfatorio (OB), tracto olfatorio (OT), sección anterior del cerebro (CB1), sección media del cerebro (CB2), sección posterior del cerebro (CB3) y cerebelo (CL).

25 Entre las regiones encefálicas aisladas de este modo, el cerebro, que incluye las secciones CB1, CB2 y CB3, supone el 72,4 % del volumen total del encéfalo y el cerebelo (CL) supone el 20,3 %. El tracto olfatorio (OT) y el bulbo olfatorio (OB) suponen el 4,7 % y el 2,6 % de la totalidad del volumen del encéfalo. La totalidad del peso del encéfalo de conejos individuales que pesaban de 2,5 a 3 kg se encuentra en el intervalo de 7 a 10 g, lo que corresponde al 0,3 % del peso corporal total. Para un análisis preciso, cada región del encéfalo se separó
 30 cuidadosamente y se sometió a la determinación de su peso dentro de un intervalo de error de ± 0,1 mg.

El análisis se realizó para muestras de plasma, CSF y tejido encefálico usando extracción en fase sólida (SPE) durante la que se extrajo diazepam usando un cartucho Oasis-HLB.

35 Para determinar el contenido de diazepam en las muestras de plasma, CSF y tejido encefálico se usó CL/EM (espectrómetro de masas Perkin Elmer Sciex API 150EX). Después de 10 min correspondientes al segundo punto del total de 5 puntos temporales de muestreo, se determinó la concentración de diazepam en el plasma, CSF y el tejido encefálico del conejo y se muestra en la FIG. 2.

A partir de los resultados proporcionados en FIG. 2, puede observarse que el diazepam de cada muestra ha alcanzado una concentración similar 10 min después de la inyección IV y de la administración TN.

Ejemplo 7: Estudio de estabilidad química

40 Para confirmar la estabilidad química del fármaco en la composición farmacéutica según la presente invención, se realizó un estudio de estabilidad sobre la Formulación 6 del ejemplo 4 a diferentes temperaturas de almacenamiento de 7 °C, 25 °C y 45 °C durante un periodo de 20 semanas.

Las muestras se recogieron a intervalos de tiempo predeterminados y la concentración de diazepam se determinó por medio del procedimiento de HPLC del ejemplo 1. Los datos de estabilidad química determinados en términos del porcentaje de fármaco se proporcionan en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

5

[Tabla 4]

[Tabla]			
Tabla 4: Estabilidad química del diazepam en la formulación de la invención (Formulación 6)			
Tiempo (semanas)	Retención (% , 7 °C)	Retención (% , 25 °C)	Retención (% , 45 °C)
Punto de partida (tiempo cero)	100,0	100,0	100,0
1	100,5	100,1	100,3
2	100,6	100,7	100,4
3	100,4	100,3	100,2
4	100,0	100,2	100,0
6	100,9	100,1	100,1
8	100,7	100,4	100,3
20	100,2	100,1	99,9

10

A partir de los resultados de la Tabla 4, puede confirmarse que la formulación transnasal de diazepam según la presente invención es químicamente estable a temperaturas de almacenamiento de 7 °C, 25 °C y 45 °C durante 20 semanas.

15

Las composiciones anticonvulsivas transnasales de la patente de Estados Unidos N° 6.627.211 y la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005-0002987 A1 de la técnica anterior requirieron una administración repetida más de dos veces para alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz de diazepam, mientras que la composición anticonvulsiva transnasal de la presente invención puede alcanzar una concentración terapéutica eficaz de diazepam incluso con una única administración y es, por lo tanto, valiosa porque la conveniencia de uso para los pacientes aumenta significativamente.

20

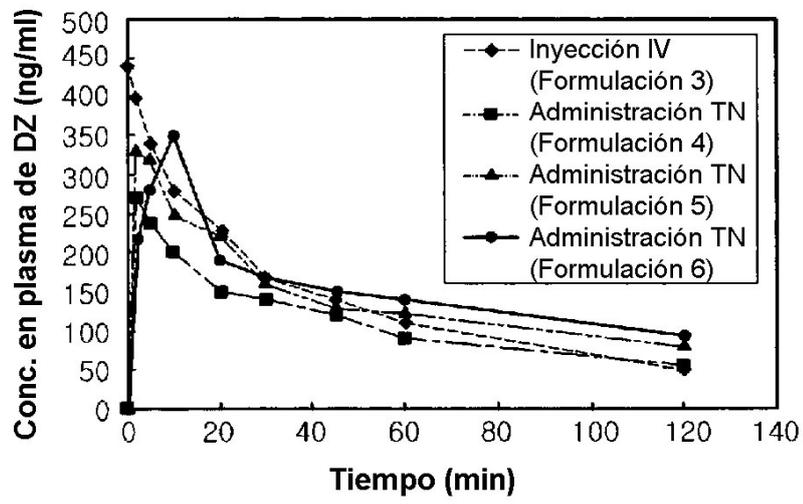
Como resulta evidente a partir de la descripción anterior, la composición farmacéutica anticonvulsiva para la administración transmucosa de diazepam según la presente invención comprende un contenido minimizado de agua y etanol, un éster de ácido graso como ingrediente principal y dietilenglicol monoetil éter, y muestra una solubilidad y una permeabilidad transmucosa de diazepam mejoradas usando una pequeña cantidad de agua y etanol.

Aunque las realizaciones preferentes de la presente invención se han divulgado con fines ilustrativos, los expertos en la técnica apreciarán que son posibles diversas modificaciones, adiciones y sustituciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal que comprende del 4 al 6 % en peso de diazepam como ingrediente activo, del 8 al 12 % en peso de agua, del 35 al 45 % en peso de un éster de ácido graso que es una mezcla de macrogol-8-glicéridos de caprilcaproílo y laurato de etilo en una relación en peso de 4,5:3,5 a 5,5:2,5, del 30 al 45 % en peso de dietilenglicol monoetil éter, del 12 al 17 % en peso de etanol y del 0,5 al 1,2 % en peso de glicocolato de sodio.
2. La composición según la reivindicación 1, en el que el éster de ácido graso está contenido en una cantidad de aproximadamente el 38 al 42 % en peso, en base al peso total de la composición.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, para su uso en un procedimiento de tratamiento de convulsiones.
- 10 4. Uso de una composición según la reivindicación 1 o 2, en la fabricación de un medicamento para tratar convulsiones.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

