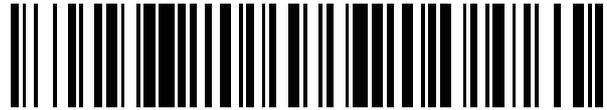


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 342**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2006 E 06808223 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1940354**

54 Título: **Preparación medicamentosa viscosa inyectable que comprende etanol y un compuesto liposoluble opaco a los rayos X**

30 Prioridad:

30.09.2005 FR 0509978

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

18.08.2015

73 Titular/es:

**THERON, JACQUES (33.3%)
6, rue du Presbytère
14123 Fleury sur Orne, FR;
DOMPMARTIN, ANNE (33.3%) y
LABBE, DANIEL (33.3%)**

72 Inventor/es:

**THERON, JACQUES;
DOMPMARTIN, ANNE y
LABBE, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 543 342 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

Preparación medicamentosa viscosa inyectable que comprende etanol y un compuesto liposoluble opaco a los rayos X.

5 La presente invención se refiere a una preparación medicamentosa viscosa inyectable que comprende etanol y un compuesto liposoluble opaco a los rayos X. Se aplica más particularmente, pero no exclusivamente, al tratamiento de las malformaciones venosas, tales como los angiomas venosos.

10 De manera general, las malformaciones venosas se caracterizan por unas tumefacciones azuladas, blandas, compresibles, que se hinchan en posición inclinada o con el esfuerzo.

Pueden tener un volumen más o menos importante y estar situadas en zonas de difícil acceso o deterioradas, para las cuales la cirugía de ablación es a veces difícil o imposible.

15 Se ha propuesto el etanol puro para tratarlas por vía percutánea realizando una esclerosis de la malformación. Su eficacia es indiscutible, pero su manejo presenta un riesgo significativo por las siguientes razones:

- 20 - el producto esclerosante es líquido y su difusión fuera de la zona patológica está sólo parcialmente controlada por la verificación cuidadosa de la buena posición de la aguja de inyección en la malformación en una serie angiográfica previa.
- no es radio-opaco y las zonas alcanzadas por el producto esclerosante no se pueden controlar ni durante ni después de la inyección,
- 25 - se ha descrito unos casos raros, pero graves, de toxicidad cardiaca y general relacionados directamente con la inyección de etanol en malformaciones venosas.

30 Para mejorar la seguridad y la eficacia del etanol puro, se ha propuesto utilizar una mezcla de etanol y un compuesto para dar una preparación viscosa tal como la etilcelulosa, la dextrina o uno de sus derivados. Esta mezcla forma un gel cuyas ventajas principales son dos:

- 35 - se trata de un gel inyectable mediante una aguja en la malformación venosa y la difusión de este gel en zonas no deseadas es claramente menos significativa que con el etanol puro,
- el gel, debido a su carácter físico, permanece cerca de la zona inyectada y conlleva un efecto esclerosante muy fuerte. La cantidad necesaria para obtener el mismo resultado es mucho menor con respecto al etanol puro, lo cual reduce su riesgo tóxico general.

40 Este gel adolece, sin embargo, de dos inconvenientes significativos:

- su no radio-opacidad,
- 45 - una floculación inmediata de la mezcla esclerosante (etanol/etilcelulosa) al contacto con las sustancias de contraste hidrosolubles utilizadas habitualmente en radiología vascular, que hace difícil la progresión del gel en la aguja de inyección e imposible en un catéter.

50 El artículo "Coagulation abnormalities in pediatric and adult patients after sclerotherapy or embolization of vascular anomalies" AJR. AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY diciembre de 2001, vol. 177, nº 6, páginas 1359-1363 describe exclusivamente las composiciones esclerosantes o embolizantes siguientes:

- (i) una composición que comprende exclusivamente alcohol absoluto;
- (ii) una composición que comprende exclusivamente tetradecilsulfato de sodio;
- 55 (iii) una composición que comprende una mezcla de alcohol absoluto y de tetradecilsulfato de sodio;
- (iv) una composición que comprende la mezcla de n-butil-2-cianoacrilato, de etiodol y de polvo de tungsteno;
- (v) una composición que comprende unas partículas de espuma de alcohol polivinílico; y
- (vi) unos micro-resortes de platino.

60 El artículo "Stable paclitaxel formulations in oily contrast medium". Journal of controlled release. Elsevier. Amsterdam, NL, vol. 102, nº 2, 2 de febrero de 2005 páginas 415-425 se refiere a la resolución de problemas de estabilidad de formulaciones que comprenden el principio activo paclitaxel y por lo tanto no se refiere de ninguna manera a los tratamientos de embolización.

65 El artículo "Effect of Stabilized Iodized Oil Emulsion on Experimentally Induced Hepatocellular Carcinoma in Rats" Journal of vascular and interventional radiology, Reston, US, vol. 16, nº 6 de junio de 2005 páginas 841-848 se refiere a la estabilización de emulsiones de tecnecio radioactivo en lipiodol, que no se refiere de ninguna manera a

los tratamientos por embolización.

El artículo "Transcatheter arterial embolization of unresectable renal cell carcinoma with a mixture of ethanol and iodized oil" Cardiovascular and interventional radiology, Springer Verlag Inc., New York, NY, US, vol. 17, nº 6, 1994, páginas 323-327 describe unos tratamientos de embolización arterial con unas composiciones que comprenden una mezcla de etanol y de lipiodol.

El artículo "Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat(R), or an organic ethylcellulose solution" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, NL, vol. 47, nº 1, enero de 1999, páginas 33-38 se refiere a un estudio de la liberación de principios activos a partir de formas medicamentosas sólidas que comprenden un revestimiento de etilcelulosa. Este documento no se sitúa de ninguna manera en el campo técnico de la invención.

El artículo "Methylcellulose as a rectal contrast agent for MR imaging of rectal carcinoma" American Journal of Roentgenology, mayo de 2012, vol. 178, nº 5, páginas 1145-1146 describe la utilización de metilcelulosa como agente de contraste para unos estudios de diagnóstico por imagen endorrectal, y no se sitúa por lo tanto en el campo de la invención.

El documento WO 97/04813 A describe unas composiciones embolizantes de tres componentes que comprenden (i) diacetato de celulosa, (ii) un agente de contraste insoluble en agua y (iii) un disolvente biocompatible.

La invención tiene como objetivo resolver los inconvenientes descritos anteriormente.

Para este propósito, propone una preparación medicamentosa inyectable que comprende etanol y por lo menos un compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X.

Según la invención, esta preparación se caracteriza por que comprende además un compuesto soluble en etanol que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp, y preferentemente entre 90 y 350 cP a 25°C con el fin de obtener un gel con efecto embolizante y, por que el etanol presenta una pureza comprendida entre el 70 y el 99% en volumen, preferentemente entre el 90 y el 99% con el fin de obtener un efecto esclerosante.

Cabe señalar que cP corresponde a una unidad de viscosidad dinámica, el centipoise, que equivale a 10^{-3} pascal-segundo (Pa·s).

Por supuesto, dicho compuesto que presenta en solución en el etanol una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cP, y preferentemente entre 90 y 350 cP a 25°C incluye por lo menos un compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X. Estos compuestos son inertes los unos con respecto a los otros.

Unos principios activos podrán ser incorporados en la preparación según la invención.

Más precisamente, esta preparación se podrá componer de una emulsión entre una fase viscosa que comprende por lo menos etanol y una fase liposoluble que comprende por lo menos dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X.

Dicha preparación según la invención podrá comprender del 10% al 50% en volumen de dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X.

Ventajosamente, cuanto más compuesta de partículas finas esté la emulsión, más homogénea será la mezcla y mejor se hará el seguimiento de la trayectoria de la mezcla durante la inyección.

Dicha emulsión se podrá realizar por incorporación de dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X, o bien al final de la fabricación de la preparación, o bien justo antes de la intervención.

El compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X podrá ser un compuesto no metálico.

Este compuesto no metálico podrá ser un éster de ácido graso halogenado, tal como un éster etílico de ácido graso yodado.

Ventajosamente, en el caso de malformaciones venosas cercanas a la piel, que son frecuentemente tratadas por razones esencialmente estéticas, un compuesto no metálico podrá permitir evitar una coloración negra de la piel tal como si hubiera tenido lugar utilizando unos compuestos metálicos.

Dicho compuesto que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp y preferentemente entre 90 y 350 cP a 25°C se podrá seleccionar con el fin de presentar las propiedades siguientes:

- biocompatible, debido al carácter inyectable de la preparación,

- un poder espesante suficientemente importante para aumentar, incluso presente en poca cantidad, la viscosidad de la mezcla,
- unos derivados biodegradables *in situ* con el fin de dispensar de una resección quirúrgica de la zona tratada,
- una solubilidad en frío en etanol con el fin de obtener una preparación homogénea,
- unos efectos tóxicos locales y/o sistémicos reducidos al mínimo, incluso inexistentes para no comprometer la tolerancia de la preparación,

y eventualmente una presentación en forma de polvo y no de líquido con el fin de no diluir el etanol.

Dicho compuesto, que presenta una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp y preferentemente entre 90 y 350 cP a 25°C, podrá ser la etilcelulosa.

La etilcelulosa podrá estar presente en una concentración que varía del 0,5 al 30% y preferentemente del 5 al 18% en peso del peso total de la preparación.

Por lo tanto, la preparación según la invención responde a los criterios esenciales requeridos, que son la seguridad de uso en todas las fases del proceso, la capacidad para crear una esclerosis estable y selectiva.

Un modo de realización de la invención se describirá a continuación, a título de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 representa la medición de la viscosidad expresada en centipoise en función de la concentración expresada en porcentaje del peso de etilcelulosa con respecto al peso total;

la figura 2 representa la medición de la viscosidad expresada en centipoise en función de la temperatura en grado Celsius.

Fabricación de la preparación

Se han efectuado varias preparaciones a diferentes concentraciones de etilcelulosa (Aualon 100 NF®, hercules) por disolución respectivamente de 0,15; 0,45 y 0,75 g en 15 ml de etanol de una pureza del 70 al 99% en volumen y preferentemente del 95% (d = 0,8) es decir 1,22; 3,61 y 5,88% en peso del peso total de la preparación.

Se ha seleccionado la preparación cuya concentración en etilcelulosa es la más elevada. Se ha considerado una pérdida del 2,5% en el momento de la distribución en frascos, es decir para cuarenta frascos, unas porciones de 205 ml de alcohol al 95° (% volumen) y 10,25 g de etilcelulosa.

Más generalmente, la etilcelulosa está presente en una concentración que varía del 5 a 18%, preferentemente el 5,88% en peso del peso total de la preparación.

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (1998), la preparación se realizó en tres etapas: preparación del gel, distribución aséptica y esterilización del producto en el envase final. En una primera etapa, el excipiente (etilcelulosa) se mezcló con etanol en un matraz de cuello esmerilado estéril, en caliente, por agitación magnética y a reflujo hasta la disolución completa. El conjunto se dejó bajo agitación y con el reflujo durante quince minutos, después bajo agitación hasta el enfriamiento con el fin de permitir la recondensación del alcohol en el matraz. El reacondicionamiento se realiza después bajo campana de flujo laminar horizontal en frascos engastados estériles de 5 ml (Bioblock 42065). Finalmente, como se recomienda en la Farmacopea Europea, los frascos se esterilizaron en autoclave por vapor saturado, a 121°C durante veinte minutos.

La última etapa de fabricación de la preparación, la adición de una sustancia opacificante liposoluble tal como un éster etílico de ácido graso yodado (Laboratoire Guerbet, Francia), se realiza en proporción variable para obtener una buena opacidad, por ejemplo del orden del 10% al 50% en volumen del volumen total.

Al no ser esta sustancia (fase liposoluble) miscible con la mezcla etanol/etilcelulosa (fase viscosa), el resultado de la agitación de las dos fases conduce a una emulsión cuyo tamaño de las partículas está en función de la agitación aplicada.

Cabe señalar que cuanto más finas sean las partículas, más homogénea será la mezcla inyectada y mejor será la calidad del seguimiento de la inyección.

Esta última adición se podrá realizar por ejemplo en la jeringa antes de la inyección.

Por otro lado, siendo esta sustancia inerte y utilizada en baja cantidad, no modifica significativamente los resultados de los controles presentados a continuación y efectuados sobre la preparación antes de su adición.

Controles efectuados

5 La conformidad de la preparación se verificó mediante un ensayo de esterilidad, de controles químicos y fisicoquímicos.

10 Según las recomendaciones de la Farmacopea Europea, la presencia eventual de contaminantes fue controlada mediante la siembra de 4 ml de la preparación en 250 ml de caldo tripticasa-soja para los gérmenes aerobios, con tioglicolato para los gérmenes anaerobios y Sabouraud para las levaduras.

Los resultados del ensayo de esterilidad han confirmado la ausencia de contaminantes en la preparación.

15 El contenido en alcohol se determinó después de la dilución de la muestra y la incorporación del patrón interno, el propanol-1, por cromatografía gaseosa con detección por ionización de llama. La separación se obtiene en una columna Porapak Q (80-100 "mesh" (malla), longitud 3 m) con nitrógeno como gas vector (1,2 bar) en un aparato Delsi DN 200.

20 La dosificación del alcohol dio un valor de $802 \text{ h}\cdot\text{l}^{-1}$.

La dosificación específica del adyuvante de viscosidad no se realizó, pero se estimó la concentración mediante el método de los residuos secos, operación que consiste en evaporar el etanol en una cuba con termostato a 110°C hasta un peso constante de la muestra.

25 El método de los residuos secos permitió correlacionar la concentración teórica en etilcelulosa con la medida experimentalmente, es decir el 5,88% en peso del peso total de la muestra.

30 La viscosidad de la preparación se midió con la ayuda de un viscosímetro de capilaridad denominado de Baumé (Prolabo). Se efectuaron varias series de medición a diferentes temperaturas y a diferentes concentraciones espesando la preparación.

35 Las mediciones de viscosidad han mostrado que, a temperatura constante, la viscosidad de la preparación aumentaba de manera exponencial con el contenido en etilcelulosa (figura 1). Por el contrario, disminuía, siempre de manera exponencial, cuando la temperatura aumentaba (figura 2).

40 Por último, el estudio de la estabilidad fisicoquímica se realizó mediante un análisis en el tiempo de la evolución de los parámetros que definen la preparación, es decir la viscosidad, el contenido en etanol y en agente de viscosidad. Las mediciones se repitieron a un día (D1), ocho días (D8), quince días (D15), treinta días (D30).

Los resultados están consignados en la tabla I. Los coeficientes de variación inferiores al 3% demuestran la estabilidad de la mezcla hasta el D30, lo cual permitirá determinar una fecha de caducidad para la preparación.

Tabla I: Parámetros fisicoquímicos en función del tiempo

45

Fecha	$C_{\text{etanol}} (\text{g}\cdot\text{l}^{-1})$	$V_{\text{ec}} (\text{ml})$	$P_{\text{ec}} (\text{g})$	$D_{\text{ec}} (\text{g}\cdot\text{ml}^{-1})$	Residuo seco RS (g)	Relación RS/ P_{ec} (%)	Viscosidad (cp)*
D1	784	2	1,650	0,825	0,101	6,10	320
D8	821	2	1,720	0,850	0,103	5,97	339,5
D15	783	2	1,610	0,800	0,097	6,00	-
D30	820	2	1,670	0,830	0,099	5,92	332
Media	802	-	1,663	0,826	0,100	5,998	330,5
Desviación típica	21,370	-	0,046	0,021	0,002	0,076	9,836
Coeficiente de variación	2,665	-	2,751	2,489	2,458	1,265	2,976

* cp: centipoise

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación medicamentosa inyectable que comprende etanol y por lo menos un compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X, caracterizada por que comprende además un compuesto soluble en etanol que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp y preferentemente entre 90 y 350 cP a 25°C de manera que se obtenga un gel con efecto embolizante y, por que el etanol presenta una pureza comprendida entre el 70 y el 99% en volumen, preferentemente entre el 90 y el 99% de manera que se obtenga un efecto esclerosante.
- 10 2. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho compuesto que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp, el etanol y el por lo menos un compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X son inertes unos con respecto a los otros.
- 15 3. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que se compone de una emulsión entre una fase viscosa que comprende por lo menos el etanol y una fase liposoluble que comprende dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X.
- 20 4. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende aproximadamente del 10% al 50% en volumen de dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X.
- 25 5. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X es un compuesto no metálico.
- 30 6. Preparación según la reivindicación 5, caracterizada por que dicho compuesto liposoluble por lo menos parcialmente opaco a los rayos X es un éster de ácido graso halogenado.
- 35 7. Preparación según la reivindicación 6, caracterizada por que dicho éster de ácido graso halogenado es un éster etílico de ácido graso yodado.
- 40 8. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que las características de dicho compuesto que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp a 25°C son las siguientes:
- biocompatible,
 - 35 - un poder espesante suficientemente importante para aumentar, incluso presente en poca cantidad, la viscosidad de la mezcla,
 - unos derivados biodegradables *in situ*,
 - 40 - una solubilidad en frío en etanol,
 - unos efectos tóxicos locales y/o sistémicos reducidos al mínimo.
- 45 9. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho compuesto que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp a 25°C se presenta en forma de polvo.
- 50 10. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho compuesto que presenta en solución una viscosidad comprendida entre 10 y 700 cp a 25°C es la etilcelulosa, la dextrina o uno de sus derivados.

FIG. 1

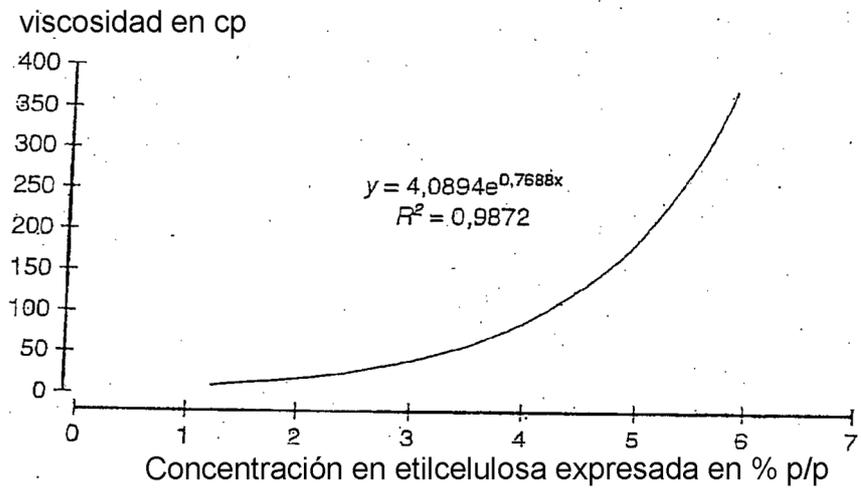


FIG. 2

