

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 936**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11726367 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2574167**

54 Título: **Aerosol nasal líquido que contiene naltrexona a dosis baja**

30 Prioridad:

21.05.2010 IT FI20100113

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**L. MOLteni & C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETA'
DI ESERCIZIO S.P.A (100.0%)
Strada Statale, 67 Tosco Romagnola Località
Granatieri
50018 Scandicci, IT**

72 Inventor/es:

**ANGELI, ROBERTO;
RAFFAELI, WILLIAM y
RIGAMONTI, MARIA ADELE**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 564 936 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

Aerosol nasal líquido que contiene naltrexona a dosis baja

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere al campo de las composiciones para la administración nasal de fármacos de la categoría de los antagonistas de opioides.

10 **Técnica anterior**

[0002] Los opioides son fármacos que producen una respuesta analgésica y antinociceptiva con diferentes grados de potencia dependiendo de la sustancia farmacéutica usada. Hay numerosas sustancias farmacéuticas de la categoría de los opioides y/o opiáceos, tales como morfina, fentanilo, hidromorfona, tramadol, codeína, buprenorfina, oxycodona, metadona. Todos los fármacos de esta categoría se caracterizan, en uso clínico, por la capacidad para inducir un efecto analgésico y generar, de diversas maneras, otros efectos que no se correlacionan con la expectativa terapéutica, que son agrupados por el término general "efectos adversos". La presencia de estos efectos adversos, mal tolerados por el paciente, a menudo conduce, en función de su intensidad y gravedad, a la interrupción del tratamiento con el opioide, aún siendo necesario para controlar el dolor.

[0003] Se sabe que todos los efectos farmacológicos de las formulaciones con opioides se deben al efecto farmacodinámico de la interacción de los opioides con receptores específicos denominados "receptores opioides". La unión a los receptores induce la activación de una acción tanto de naturaleza inhibitoria como excitadora, debido a la doble configuración del receptor. Estos efectos se correlacionan enormemente con la expresión clínica, por lo general, con una mezcla de analgesia (expresión antinociceptiva, útil) y los efectos adversos (expresión de excitación, perjudicial). En la actualidad, la presencia de efectos adversos está documentada ampliamente en la literatura, donde se describen las variables tanto de los síntomas como de su frecuencia. La presencia de efectos adversos es estadísticamente significativa cuando un paciente usa un fármaco de la categoría de los opioides, así como el nivel de la interrupción del tratamiento es también estadísticamente significativo, en relación con la presencia de efectos adversos, especialmente si hay síntomas tales como vómitos, mareos y desorientación sensorial. La presencia de efectos adversos se puede predecir, pero muestra un intervalo individual tanto con respecto al tipo de síntoma inducido como con respecto a la intensidad con la que se manifiesta. El tratamiento indicado en la literatura en presencia de efectos adversos solo está conectado con tres opciones: la suspensión de la administración del fármaco, la complementación del régimen de tratamiento con un fármaco que puede controlar el síntoma, el cambio de la molécula de opioide a dosis equianalgésicas (conmutación o rotación de opioides).

[0004] Los siguientes son los efectos adversos más comunes:

- Somnolencia: este es un efecto que generalmente se manifiesta en la fase inicial de la ingesta de los opiáceos, contra la que se desarrolla tolerancia en los primeros 3-4 días. Este efecto puede ir acompañada de confusión sensorial y mareos. Si la somnolencia dura mucho tiempo y es excesiva, puede ser un signo de indicación incorrecta del uso de opioides, ya que, si el dolor no es sensible a los opioides, se acentúan los efectos farmacológicos no analgésicos.
- Retención urinaria: el cateterismo urinario o el uso de microdosis de naloxona a veces pueden resultar necesarios. Hay un desarrollo de la tolerancia.
- Estreñimiento: no se desarrolla tolerancia y el efecto secundario más común suele ser uno de los más desagradables. Es necesario comprobar que no hay oclusión intestinal. Se trata con emolientes fecales, catárticos e hidratación. Algunas obras han demostrado mejorías con el uso de la naloxona por vía oral (Kreek M. J.).
- Náuseas y vómitos: estos efectos son potenciados por los estímulos vestibulares. Se producen en el 5-15 % de los casos con un rápido desarrollo de la tolerancia. Los opiáceos producen estos efectos mediante un triple mecanismo de acción. Actúan directamente sobre la zona de los quimiorreceptores bulbo-mesencefálicos que activan los centros de vómitos: este componente es controlable con haloperidol (0,5-1 mg/1-2 veces/día) o proclorperazina (5,10 mg/2-3 días) o corticosteroides. La acción en los centros vestibulares provoca vómitos al caminar: para este componente.
- Los fármacos contra el mareo y la cinetosis tales como la escopolamina transdérmica tienen algún grado de eficacia.
- Hay una reducción en la motilidad gástrica que responde a la metoclopramida (10 mg durante 3 días). Si hay intolerancia evidente a la morfina, se puede sustituir con metadona, que produce este efecto en menor medida.
- Prurito: se desconoce el mecanismo de acción que produce este síntoma. Parece estar mediado por los receptores y/o se antagoniza por pequeñas dosis de naloxona. Un fármaco eficaz para reducir el prurito es la hidroxizina; los anestésicos tópicos, los corticoides y los antihistamínicos son menos útiles.

[0005] Sin embargo, si se han tomado dosis excesivas, se puede desarrollar una afección de "complicación" por sobredosis, produciendo tanto un efecto de sedación, con alteración del estado sensorial que puede alcanzar el coma, como un efecto en la respiración con una reducción grave de la respiración y la frecuencia secundaria, la

bradipnea y/o la apnea prolongada.

5 **[0006]** Estas complicaciones, que representan una urgencia médica, se tratan usando fármacos de la categoría de los antagonistas de opioides. Esto incluye las moléculas de naloxona y naltrexona. Estos fármacos se administran normalmente por vía intravenosa, con todos los riesgos y las complicaciones asociados con esta vía de administración. La administración excesiva e incorrecta de estos productos puede causar el desarrollo de un síndrome de abstinencia, que puede ser grave (algo que puede ocurrir, por ejemplo, en las personas que han usado opioides durante un largo período de tiempo o que los usan a altas dosis, por ejemplo, en la adicción a fármacos o en los usuarios con dolor oncológico) y puede causar daños graves (por ejemplo, taquiarritmias cardíacas, edema pulmonar, agitación psicomotora grave).

15 **[0007]** La solicitud de patente WO 00/62757 describe composiciones para la administración oral o nasal de los antagonistas de opioides y, en particular, se describen soluciones líquidas de la naloxona en la que los principios activos están presentes a una concentración del 0,5 al 5 % p/v.

[0008] La solicitud de patente italiana MI2001A000907 informa del uso de dosis muy bajas de naltrexona en pacientes que están siendo tratados con opioides para atenuar sus efectos secundarios no deseados; el opioide y el antagonista del opioide se administran simultáneamente en formulaciones por vía oral.

20 **[0009]** Sin embargo, es evidente que sería sumamente beneficioso tener formulaciones para la administración de antagonistas de opioides a bajas concentraciones por vía nasal.

Sumario de la invención

25 **[0010]** Se describen formulaciones farmacéuticas para la administración de soluciones líquidas de naltrexona a dosis baja por vía nasal.

Descripción detallada de la invención

30 **[0011]** Se encontró que, sorprendentemente, es posible administrar naltrexona en forma de solución líquida a dosis baja por vía nasal con excelentes resultados tanto para la atenuación de los efectos secundarios no deseados debidos a la administración de opioides como en el caso de la ingesta excesiva de los mismos.

35 **[0012]** "Dosis baja" de acuerdo con la invención significa una dosis por debajo de entre 0,005-0,02 % (p/v).

[0013] Las formulaciones líquidas para la administración nasal de acuerdo con la invención contienen cantidades de naltrexona (normalmente en forma de sal de clorhidrato) de entre 0,001-0,005-0,02 % (p/v).

40 **[0014]** Las soluciones líquidas de acuerdo con la invención son normalmente soluciones acuosas o soluciones acuoso-alcohólicas en las que el alcohol es preferentemente etanol en una cantidad del aproximadamente 5 % (p/v). Además, las soluciones contienen un tampón, cuyo fin es mantener el pH en el valor al que el antagonista de opioides está en forma de una sal, por ejemplo, como clorhidrato. Los tampones se pueden seleccionar entre los siguientes: ácido cítrico/citrato de sodio, ácido cítrico/hidróxido de sodio, fosfato de sodio dibásico/ácido cítrico, fosfato de sodio dibásico/fosfato de potasio monobásico, ácido acético/acetato de sodio. Los excipientes usados para las composiciones de este tipo comprenden: conservantes antimicrobianos, agentes que aumentan la tonicidad y agentes que aumentan la viscosidad de la solución (potenciadores de la viscosidad).

50 **[0015]** Entre los conservantes antimicrobianos, cabe mencionar: cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido benzoico, alcohol feniletílico o mezclas de los mismos; preferentemente, en cantidades de entre 0,005-0,50 % (p/v), preferentemente 0,005-0,30 % (p/v), más preferentemente 0,01-0,1 % (p/v).

55 **[0016]** Los agentes que aumentan la tonicidad son, por ejemplo: cloruro de sodio, dextrosa, lactosa o mezclas de los mismos; preferentemente en cantidades de entre 0,1-5,0 % (p/v), preferentemente de 0,1-2,0 % (p/v), más preferentemente de 0,1-0,9 % (p/v).

60 **[0017]** Los potenciadores de la viscosidad se pueden seleccionar entre: hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano o mezclas de los mismos; preferentemente, en cantidades de entre: 0,01-2,0 % (p/v), preferentemente de 0,02-1,0 % (p/v), más preferentemente de 0,05-0,5 % (p/v).

[0018] Las formulaciones de acuerdo con la invención se preparan siguiendo las técnicas convencionales empleadas para la preparación de soluciones para la aplicación nasal.

65 **[0019]** Los siguientes se disuelven en una cantidad dada de agua: el conservante, las sales para el tampón, el agente para aumentar la osmolalidad y, luego, el potenciador de la viscosidad. Cuando la solución obtenida es clara,

se disuelve el principio activo y se forma la solución hasta el volumen requerido con agua.

[0020] A continuación, se dan algunos ejemplos de posibles formulaciones de acuerdo con la invención.

5 **Ejemplo 1**

[0021] Para preparar 100 ml de solución, se procede de la siguiente manera:

10 Se añade 1 ml de solución de cloruro de benzalconio al 2 % p/v, 0,14 g de ácido cítrico anhidro, 0,37 g de citrato de sodio dihidratado y 0,72 g de cloruro de sodio a 50 ml de agua, con agitación. Cuando los componentes se han disuelto por completo, se añaden 0,1 g de hipromelosa y se sigue agitando hasta que se obtiene una solución transparente. Finalmente, se añaden 0,1 g de clorhidrato de naltrexona hasta que se disuelve por completo. Se completa el volumen de la solución obtenida hasta 100 ml con agua y, si es necesario, se filtra.

15 Composición cualitativa-cuantitativa

[0022]

20 Hidroxipropilmetilcelulosa 0,2 % p/v
 Cloruro de benzalconio 0,02 % p/v
 Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
 Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
 Cloruro de sodio 0,72 % p/v
 Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.

25

[0023] La solución obtenida tiene las siguientes características físicas:

30 pH = 4,8;
 Densidad = 1,007 g/ml;
 Osmolalidad = 283 mOsmol/kg;
 Viscosidad = 4,52 mPa·s.

[0024] Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, se preparan las siguientes formulaciones:

35 **Ejemplo 2**

Composición cualitativa-cuantitativa

[0025]

40 Hidroxipropilmetilcelulosa 0,2 % p/v
 Propilparahidroxibenzoato de sodio 0,02 % p/v
 Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
 Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
 45 Cloruro de sodio 0,72 % p/v
 Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.

[0026] La solución obtenida tiene las siguientes características:

50 pH = 4,9;
 Densidad = 1,007 g/ml;
 Osmolalidad = 278 mOsmol/kg;
 Viscosidad = 4,15 mPa·s.

55 **Ejemplo 3**

Composición cualitativa-cuantitativa

[0027]

60 Metilcelulosa 0,5 % p/v
 Cloruro de benzalconio 0,02 % p/v
 Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
 Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
 65 Cloruro de sodio 0,72 % p/v
 Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.

[0028] La solución obtenida tiene las siguientes características:

- pH = 4,8;
- Densidad = 1,008 g/ml;
- 5 Osmolalidad = 292 mOsmol/kg;
- Viscosidad = 2,27 mPa·s.

[0029] Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden administrar, por ejemplo, en forma de un aerosol usando aplicadores adecuados capaces de nebulizar una cantidad definida de solución en las cavidades nasales. La cantidad es normalmente de entre 50 y 100 µl y, opcionalmente, se puede repetir si es necesario.

Diseño experimental

[0030] A continuación, se presentan un protocolo experimental y los resultados obtenidos en un estudio clínico en el que se administró naltrexona a pacientes que estaban siendo tratados con morfina.

Incidencia de efectos adversos de la morfina en pacientes (número total 80) antes del tratamiento con <i>Naltrexona</i>			
Estreñimiento	70 %	Mareo	13,3 %
Náuseas	53,3 %	Somnolencia	30 %
Vómitos	53,3 %	Prurito	30 %
Inapetencia	46,7 %	Astenia	43,3 %
Retención urinaria	40 %		
Dolor de cabeza	6,7 %		

Pacientes oncológicos que reciben tratamiento con morfina por vía oral (dosis media de 40 mg ± 10 mg) tratados con *Naltrexona* - Dosis cada 12 horas: usada 1/2 hora antes de la morfina.
Pacientes totales: 75.

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
2,5 µg	25 %	45 %
2,5 µg	90 %	60 %
0,125 µg	100 %	60 %
5 µg	40 %	55 %
1 mg	90 %	100 %
1 mg	65 %	90 %
1 mg	40 %	100 %
1 mg	70 %	65 %
1 mg	65 %	60 %
1 mg	100 %	70 %
5 µg	60 %	45 %
5 µg	60 %	55 %
5 µg	0 %	70 %
5 µg	70 %	100 %
5 µg	50 %	90 %
5 µg	45 %	60 %
5 µg	85 %	90 %
5 µg	45 %	65 %

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
2,5 µg	100 %	0 %
1 mg	100 %	100 %
2,5 µg	80 %	45 %
2,5 µg	80 %	45 %
1 mg	65 %	65 %**
2,5 µg	70 %	55 %
2,5 µg	50 %	60 %**
2,5 µg	80 %	45 %
0,125 µg	65 %	45 %
1 mg	90 %	100 %
2,5 µg	65 %	100 %

ES 2 564 936 T3

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
5 µg	55 %	60 %**
1 mg	75 %	55 %
1 mg	95 %	75 %**

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
2,5 µg	50 %	70 %
2,5 µg	40 %	60 %
0,125 µg	65 %	45 %
0,125 µg	40 %	55 %**
1 mg	65 %	65 %**
5 µg	35 %	55 %
2,5 µg	50 %	60 %
2,5 µg	60 %	55 %
1 mg	70 %	70 %**
2,5 µg	60 %	100 %
2,5 µg	65 %	40 %
5 µg	45 %	60 %**
1 mg	65 %	85 %
5 µg	55 %	65 %**

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
2,5 µg/día	90 %	60 %
0,125 µg/día	100 %	60 %
5 µg	40 %	55 %
1 mg	90 %	100 %
1 mg	65 %	90 %
1 mg	40 %	100 %
1 mg	70 %	65 %
5 µg	65 %	60 %
1 mg	100 %	70 %
5 µg	60 %	45 %
5 µg	60 %	55 %
1 mg	0 %	70 %
1 mg	70 %	100 %
1 mg	55 %	65 %**
5 µg	50 %	90 %

Dosis de <i>Naltrexona</i>	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
5 µg	100 %	55 %**
5 µg	100 %	100 %
2,5 µg	80 %	45 %
2,5 µg	80 %	45 %
0,125 µg	65 %	65 %**
2,5 µg	55 %	45 %
1 mg	50 %	60 %
1 mg	80 %	45 %**
1 mg	65 %	45 %
1 mg	80 %	100 %
5 µg	45 %	100 %
5 µg	50 %	60 %
1 mg	65 %	85 %
5 µg	85 %	70 %**

Pacientes espinales sometidos a tratamiento con morfina por vía espinal (dosis media de 4,8 mg ± 0,4 mg) tratados con dosis de *Naltrexona* cada 12 horas: usada 1/2 hora antes de la carga epidural.

Pacientes totales: 26

ES 2 564 936 T3

Dosis de Naltrexona	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
2,5 µg	100 %	0 %
2,5 µg	100 %	100 %
2,5 µg	80 %	45 %
2,5 µg	80 %	85 %
5 µg	65 %	35 %
5 µg	70 %	85 %
1 mg	50 %	60 %
2,5 µg	80 %	55 %
1 mg	65 %	65 %
2,5 µg	95 %	100 %
2,5 µg	60 %	100 %
5 µg	50 %	60 %
1 µg	100 %	45 %

Dosis de Naltrexona	Beneficio (%) ¹	Analgesia (%) ²
5 µg	30 %	15 %
5 µg	50 %	60 %
2,5 µg	45 %	45 %
2,5 µg	80 %	75 %
1 µg	65 %	65 %
5 µg	70 %	45 %
2,5 µg	45 %	60 %
2,5 µg	60 %	55 %
1 mg	65 %	95 %
5 µg	95 %	100 %
2,5 µg	60 %	90 %
5 µg	50 %	60 %
1 µg	70 %	45 %

Leyenda:

¹: Porcentaje de reducción de los efectos adversos.

²: Eficacia analgésica tras la administración de naltrexona.

** Reducción de la eficacia tras la naltrexona.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Formulaciones farmacéuticas en forma de solución líquida para administración en aerosol por vía nasal que contienen naltrexona en cantidades de entre 0,005-0,02 % p/v.
- 2.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizadas por que** dichas soluciones líquidas son soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas, en las que el alcohol es etanol en una cantidad de aproximadamente 5 % p/v.
- 10 **3.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizadas por que** dichas formulaciones también comprenden un tampón seleccionado entre: tampón de ácido cítrico/citrato de sodio, ácido cítrico/hidróxido de sodio, fosfato de sodio dibásico/ácido cítrico, fosfato de sodio dibásico/fosfato de potasio monobásico, ácido acético/acetato de sodio.
- 15 **4.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 3 que contienen además: conservantes antimicrobianos, agentes que aumentan la tonicidad y agentes que aumentan la viscosidad de la solución.
- 5.** Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizadas por que** dichos conservantes antimicrobianos son: cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido benzoico, alcohol feniletílico o mezclas de los mismos, y están contenidos en cantidades de entre 0,005-0,50 % (p/v), preferentemente de 0,005-0,30 % (p/v), más preferentemente de 0,01-0,1 % (p/v).
- 20 **6.** Formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 que tienen las siguientes composiciones:
- 25 a) Hidroxipropilmetilcelulosa 0,2 % p/v
Cloruro de benzalconio 0,02 % p/v
Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
Cloruro de sodio 0,72 % p/v
- 30 Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.
b) Hidroxipropilmetilcelulosa 0,2 % p/v
Propilparahidroxibenzoato de sodio 0,02 % p/v
Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
- 35 Cloruro de sodio 0,72 % p/v
Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.
c) Metilcelulosa 0,5 % p/v
Cloruro de benzalconio 0,02 % p/v
Ácido cítrico anhidro 0,14 % p/v
- 40 Citrato de sodio dihidratado 0,37 % p/v
Cloruro de sodio 0,72 % p/v
Clorhidrato de naltrexona 0,010 % p/v.