

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 359**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009** **E 09425528 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2338473**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéuticas de tizanidina y su vía de administración**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2017

73 Titular/es:

**MDM S.P.A. (100.0%)
Viale Papiniano, 22/B
I-20123 Milano, IT**

72 Inventor/es:

BORSA, MASSIMILIANO

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 596 359 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

Formas de dosificación farmacéuticas de tizanidina y su vía de administración

5 **Estado de la técnica**

10 [0001] La tizanidina, 5-cloro-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2,1,3-benzotiazol-4-amina, es un agonista adrenérgico α_2 estructuralmente relacionado con la clonidina. Es un relajante del músculo esquelético de acción central que actúa principalmente a nivel espinal y supraespinal para inhibir las interneuronas excitadoras. Está indicada para el alivio sintomático de espasticidad asociada a la esclerosis múltiple o de lesión o enfermedad de la médula espinal o espasmo muscular doloroso.

15 [0002] El compuesto de tizanidina, en forma de clorhidrato, está incluido en las farmacopeas de Japón y de Estados Unidos y está aprobado y se comercializa en todo el mundo, como base, en forma de comprimidos de 2 o 4 mg. Como tal, la tizanidina generalmente se absorbe bien y rápidamente por vía oral, pero sufre un amplio efecto de primer paso que inactiva los metabolitos. El perfil farmacocinético de la tizanidina, $T_{m\acute{a}x}$ 1-2 h, $T_{1/2z}$ 1-2 h, sugiere la preparación de formas de dosificación de liberación lenta como en el documento de US. 2008 0214629A1 o el documento WO 2008 047208A1, pero, por otra parte, la entidad del efecto de primer paso sugiere sustituir la absorción oral con diferentes vías de administración.

20 [0003] Son conocidos en la técnica documentos de patente que describen formulaciones farmacéuticas que contienen tizanidina: formulaciones trans-dérmicas se describen en el documento DK 175982B1, formulaciones de pulverización bucales se describen en el documento WO 2004 019905A1, formulaciones bucales y sublinguales se describen en el documento WO 2004 043431A1 y en el documento de US. 2004 0122065A1. El objetivo de estos documentos es aumentar el inicio de la acción de tizanidina, así como su biodisponibilidad y reducir el efecto hepático relativo de primer paso.

30 [0004] Artículos farmacológicos han informado de la administración de tizanidina por vía intramuscular (I M) o por vía intratecal para evaluar su mecanismo de acción y comparar su potencia con fármacos convencionales (J. Neurosurg. 2004, 101 (4): 641-7; J. Pharmacol. Sci. 2005, 99 (1): 52-60; Anesthesiology 2003, 98 (6): 1480-3; Anesth. Analg. 2003, 96 (3): 776-82; Anesth. Analg. 2001, 93 (5): 1310-5).

35 [0005] En el documento EP 2014305 se sugieren composiciones intranasales líquidas con relajante muscular en una larga lista de activos.

Descripción de la invención

40 [0006] El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de dosificación líquida que contiene como principio activo el compuesto agonista adrenérgico α_2 tizanidina.

45 [0007] De acuerdo con la invención, se ha encontrado que la tizanidina, en forma de su clorhidrato correspondiente, es soluble en agua a unas concentraciones y un pH adecuados para su administración sistémica, específicamente para su administración intranasal, y que estas soluciones acuosas de clorhidrato de tizanidina se pueden almacenar normalmente y, además, se pueden esterilizar fácilmente por calor de modo que, cuando se prefiera, se puede evitar el uso de agentes conservantes.

50 [0008] Las composiciones farmacéuticas de tizanidina en forma líquida, tales como las soluciones acuosas de la presente invención, ofrecen diferentes ventajas: se pueden administrar por vía intranasal (IN) para aumentar la biodisponibilidad superando el efecto hepático de primer paso y/o para acortar el tiempo hasta el pico. La administración nasal transmucosa representa una opción de administración de fármacos con biodisponibilidad oral limitada debido a la degradación en el tracto intestinal, tales como proteínas, o el metabolismo hepático de primer paso, y también es una alternativa conveniente a la administración del fármaco por vía intravenosa o intramuscular. El flujo de sangre considerable, responsable en realidad del acondicionamiento respiratorio, se beneficia de la absorción sistémica eficiente de fármacos y ofrece acceso directo a la circulación sistémica para el fármaco adsorbido en la transmucosa.

55 [0009] Según la vía de administración utilizada, la composición de la invención también puede contener agentes adecuados, usados habitualmente tales como tamponantes de pH, conservantes, aromatizantes, potenciadores de la absorción y agentes hiperbáricos.

60 [0010] Entre los agentes adecuados usados habitualmente se prefieren los tamponantes de pH, tampón de acetato acuoso y soluciones tampón de fosfato acuoso. Entre los agentes conservantes usados habitualmente, se prefieren el alcohol de bencilo, metilo, etilo y parahidroxibenzoato de propilo. Entre los agentes aromatizantes solubles en agua utilizados habitualmente, se prefieren los cítricos, preferentemente naranja, eucaliptol, aceite de eucalipto y menta. Entre los agentes potenciadores de la absorción utilizados habitualmente se prefieren el quitosano, metilpirrolidona y ácido cólico. La tonicidad adecuada de las soluciones se puede obtener mediante la adición de

soluciones salinas o de sal.

5 **[0011]** La cantidad de tizanidina, como base, contenida en la composición de la invención, que se puede administrar diariamente a un paciente, puede oscilar en un intervalo amplio y depende de varios factores, tales como la patología a tratar, la biodisponibilidad relativa a la administración intranasal, la edad y las condiciones del paciente.

10 **[0012]** La dosis diaria de tizanidina, como base, generalmente está en el intervalo de 6,00-12,00 mg/día. El valor de pH de la composición farmacéutica acuosa intranasal puede oscilar de 4,8 a 7,4. Las administraciones intranasales de tizanidina pueden contener agentes potenciadores de la absorción tales como quitosano, metilpirrolidona o ácido cólico y agentes conservantes tales como alcohol de bencilo, metilo, etilo y parahidroxibenzoato de propilo o productos similares y compuestos aromatizantes como cítricos, preferentemente naranja, eucaliptol, aceite de eucalipto o aroma de menta y productos similares.

15 **[0013]** Las composiciones que contienen soluciones acuosas de clorhidrato de tizanidina de la presente invención, que son las composiciones adecuadas para la administración intranasal, han demostrado ser bien toleradas en el sitio de administración, y han demostrado ser eficaces para el alivio tanto de los espasmos musculares como de la esclerosis múltiple y de la espasticidad neuronal. Se pueden administrar en un intervalo amplio de dosis de acuerdo con la patología, la biodisponibilidad, y el tiempo hasta el pico.

20 **[0014]** A continuación se proporcionan formulaciones detalladas y las propiedades físico-químicas.

Soluciones intranasales

25 **[0015]** Las soluciones acuosas, con o sin sabor, a 22,90 mg/ml adecuadas para su dispensación como dos insuflaciones de 50 µl por una bomba a presión de 0,05 ml, es igual a 2 mg de base de tizanidina. Las soluciones acuosas, con o sin sabor, a 45,80 mg/ml adecuadas para su dispensación como dos insuflaciones de 50 µl por una bomba a presión de 0,05 ml, es igual a 4,00 mg de base de tizanidina.

30 Preparación de la composición de soluciones de pulverización intranasal

[0016] Una solución acuosa de HCl de tizanidina a alta concentración, 45,00 mg/ml, y pH 4,8 es tolerada por la mucosa nasal sin ningún efecto secundario local, es decir, sin enrojecimiento o dolor. Las formulaciones propuestas se calculan para una sola insuflación de 50 µl/fosa nasal.

35 **Ejemplo 1**

[0017]

HCl de tizanidina	22,90 mg
p-hidroxibenzoato de metilo	1,00 mg
Eucaliptol	4,00 mg
Etanol al 95 %	0,40 ml
Agua hasta	1,00 ml

40 Solución clara amarilla, pH 4,8

[0018] La formulación permite administrar 1,00 o 2,00 mg de base de tizanidina con 1 o 2 insuflaciones.

45 **Ejemplo 2**

[0019]

HCl de tizanidina	45,80 mg
p-hidroxibenzoato de metilo	1,00 mg
Eucaliptol	4,00 mg
Etanol al 95 %	0,40 ml
Agua hasta	1,00 ml

50 Solución clara amarilla, pH 4,8

[0020] La formulación permite administrar 2,00 o 4,00 mg de base de tizanidina con 1 o 2 insuflaciones.

Ejemplo 3

[0021]

HCl de tizanidina	22,90 mg
Alcohol de bencilo	10,00 mg
Eucaliptol	4,00 mg
Tampón fosfato a pH 7,4 (0,03 M) hasta	1,00 ml

5 Solución clara amarilla, pH 7,4

[0022] La formulación permite administrar 1,00 o 2,00 mg de base de tizanidina con 1 o 2 insuflaciones.

10 **Ejemplo 4**

[0023]

HCl de tizanidina	22,90 mg
Alcohol de bencilo	10,00 mg
Eucaliptol	4,00 mg
HCl de quitosano	10,00 mg
Tampón fosfato a pH 7,4 (0,03 M) hasta	1,00 ml

15 Solución clara amarilla, pH 7,4

[0024] La formulación permite administrar 1,00 o 2,00 mg de base de tizanidina con 1 o 2 insuflaciones.

20 **Ejemplo 5**

[0025]

HCl de tizanidina	22,90 mg
Alcohol de bencilo	10,00 mg
Eucaliptol	4,00 mg
Ácido cólico	14,00 mg
Tampón fosfato a pH 7,4 (0,03 M) hasta	1,00 ml

25 Solución amarilla clara, pH 7,4.

[0026] La formulación permite administrar 1,00 o 2,00 mg de base de tizanidina con 1 o 2 insuflaciones.

Farmacocinética de las soluciones de tizanidina

30 **[0027]** Se obtuvieron los datos farmacocinéticos preliminares en conejos a una dosis de 3,00 mg/kg de clorhidrato de tizanidina por vía intranasal (IN), por vía intramuscular (IM), y por vía oral (PO) para analizar la absorción intranasal sin ningún potenciador. La tizanidina (IN) se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad próxima a la de la vía intramuscular (IM).

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de tizanidina en forma líquida para su uso en terapia para su administración intranasal, **caracterizada por** el hecho de que contiene el ingrediente activo, en su forma de clorhidrato, disuelto en una solución acuosa y una solución tampón a un valor de pH seleccionado en el intervalo de 4,8 a 7,4, por el hecho de que la solución obtenida, debidamente esterilizada mediante un tratamiento térmico o a la que se añade un agente conservante adecuado, se puede administrar como tal u, opcionalmente, se añade con uno o más agentes aromatizantes, agentes de tonicidad, agentes hiperbáricos y agentes potenciadores de la absorción adecuados de uso común.
- 10 2. La composición farmacéutica de tizanidina en forma líquida según la reivindicación 1, **caracterizada por** el hecho de que la esterilización se lleva a cabo mediante un tratamiento térmico.
- 15 3. La composición farmacéutica de tizanidina en forma líquida según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por** el hecho de que el agente conservante se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo y parahidroxibenzoato de propilo, por el hecho de que el agente aromatizante se selecciona del grupo de agentes aromatizantes que consiste en cítricos, eucaliptol, aceite de eucalipto y menta, opcionalmente en presencia de un agente de tonicidad y/o un agente hiperbárico.
- 20 4. La composición farmacéutica de tizanidina en forma líquida para su administración por pulverización intranasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** el hecho de que contiene tizanidina a una concentración de 20,00-40,00 mg/ml en presencia de un agente potenciador de la absorción seleccionado del grupo que consiste en quitosano, metilpirrolidona y ácido cólico.
- 25 5. La composición farmacéutica de tizanidina en forma líquida según la reivindicación 4, **caracterizada por** el hecho de que el agente potenciador de la absorción es quitosano.