

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 471**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2008 PCT/IB2008/003677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09071993**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08855820 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2217275**

54 Título: **Composición farmacéutica en forma de una solución para la limpieza del intestino que comprende un docusato, un laxante osmótico y un benzoato**

30 Prioridad:

07.12.2007 EP 07254754
07.12.2007 US 12197 P
08.01.2008 CN 200810002285

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2017

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

LUND, HENNING;
HALSKOV, SOREN y
JENSEN, KLAUS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 600 471 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 en forma de una solución para la limpieza del intestino que comprende un docusato, un laxante osmótico y un benzoato

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular a composiciones farmacéuticas para la limpieza del intestino, por ejemplo, antes de la exploración por proctoscopia, cirugía o rayos X.

10 La limpieza satisfactoria del intestino es esencial para la exploración óptima por proctoscopia, cirugía o rayos X. Los métodos anteriores para limpiar el intestino incluyen infusión del intestino, administración oral de una solución mixta de electrolitos, o preparación de manitol o fosfato de sodio, soluciones de lavado orales que contienen polietilenglicol, y el uso de medicina de hierbas tradicional. Puede haber problemas con los métodos conocidos, tal como la falta de eficacia, efectos secundarios y mal cumplimiento del paciente.

15 Según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un docusato en una cantidad entre el 0,05% y el 0,5% p/v; un laxante osmótico en una cantidad entre el 15% y el 35% p/v; y benzoato en una cantidad entre el 0,01% y el 0,025% p/v; en donde la composición farmacéutica es una solución.

20 La composición puede comprender además un éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico, por ejemplo, parahidroxibenzoato de metilo (4-hidroxibenzoato de metilo), parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo o parahidroxibenzoato de butilo.

25 Los docusatos son tensioactivos aniónicos. El docusato puede estar, por ejemplo, en la forma de una sal, docusato de sodio (1,4-bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio), docusato de calcio (1,4-bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de calcio), o docusato de potasio (1,4-bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de potasio). El docusato (por ejemplo, docusato de sodio) puede inhibir la absorción de agua del intestino humano y reducir la tensión de superficie lo que permite la penetración de fluido en las heces y reblandecimiento de las heces. El docusato (por ejemplo, docusato de sodio) puede estar presente en una cantidad de entre 20 a 200 mg/dosis, por ejemplo, de 50 a 150 mg/dosis, por ejemplo, de 110 a 130 mg/dosis.

30 El laxante osmótico puede ser un alcohol de azúcar que tiene un efecto laxante osmótico, por ejemplo, sorbitol o lactitol. Un alcohol de azúcar preferido para uso según la invención es sorbitol, por ejemplo, sorbitol sólido, sorbitol en solución acuosa, por ejemplo, solución al 70% de sorbitol, etc. El sorbitol tiene propiedades osmóticas y lubricantes que producen el reblandecimiento de las heces y facilitan la defecación. El laxante osmótico [por ejemplo, alcohol de azúcar que tiene efecto laxante osmótico (por ejemplo, sorbitol)] puede estar presente en una cantidad de entre 1 a 70 g/dosis, por ejemplo, de 20 a 50 g/dosis, por ejemplo, de 25 a 45 g/dosis.

Preferiblemente, la composición no incluye una sal o sales de fosfato de sodio.

40 Se ha mostrado que las composiciones según la invención pueden proporcionar una depuración rápida y eficaz del intestino (por ejemplo, las composiciones según la invención pueden provocar la evacuación intestinal en menos de una hora).

45 La cantidad de docusato (% p/v) puede ser entre el 0,09% y el 0,11%. La cantidad de laxante osmótico (% p/v) puede ser entre el 20% y el 30%, por ejemplo, el 25%. La cantidad de benzoato, por ejemplo, benzoato de sodio, puede ser del 0,018%. Si está presente, la cantidad de éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico, por ejemplo, parahidroxibenzoato de metilo, puede ser entre el 0,01% y el 1%, por ejemplo, entre el 0,05% y el 0,5%, por ejemplo, entre el 0,09% y el 0,11%.

50 Los solicitantes también han encontrado que la inclusión de benzoato en una cantidad entre el 0,01% y el 0,025% p/v, por ejemplo, benzoato de sodio [por ejemplo, junto con un éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico (por ejemplo, parahidroxibenzoato de metilo)] en una composición que comprende docusato en una cantidad entre el 0,05% y el 0,5% p/v (por ejemplo, docusato de sodio) y un laxante osmótico en una cantidad entre el 15% y el 35% p/v (por ejemplo, sorbitol) puede tener un efecto notable en la estabilidad. Las composiciones según la invención han mostrado inesperadamente ser estables (por ejemplo, han mostrado tener un cambio del valor de pH y/o composición o concentración del docusato y/o el laxante osmótico (y otros componentes) que es mínimo – por ejemplo, han mostrado tener un cambio de composición o concentración del docusato que es menor del 10%, por ejemplo, menor del 2%, por ejemplo, menor del 1%, por ejemplo, menor del 0,5% y/o un cambio de composición o concentración del laxante osmótico que es menor del 4%, por ejemplo, menor del 2%, por ejemplo, menor del 1%, por ejemplo, menor del 0,5%, o un cambio en el valor de pH que es, por ejemplo, menor de 1, por ejemplo, menor de 0,7, por ejemplo, 0,6 o menor) cuando se almacenan a temperatura ambiente (25°C) durante más de 18 meses. Además, los compuestos según la invención han mostrado tener concentración mínima (por ejemplo, menor del 3%, por ejemplo, menor del 2%) de monoctilsulfosuccinato disódico, el principal producto de degradación, cuando se almacenan a temperatura ambiente (25°C) durante 22 meses.

65

La composición está en forma de una solución (por ejemplo, para la administración rectal). La solución puede estar embalada en, por ejemplo, una dosis de uso único, por ejemplo, un envase de uso único (por ejemplo, botella de uso único) con una boquilla (por ejemplo, prelubricada) unida a la parte superior del envase. La composición puede estar en una forma adecuada para la administración como un enema, por ejemplo, usando las denominadas bolsas desechables conectadas a un tubo desechable (a pesar del término “desechable”, tales unidades se pueden usar comúnmente durante varios meses o años sin deterioro significativo); jeringas de enema de combinación o jeringas de “parte superior cerrada”; o bolsas, peras o botellas de enema desechables o reutilizables (por ejemplo, de goma o vinilo).

Según la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un embalaje de uso único que comprende una dosis individual de una composición farmacéutica que comprende un docusato en una cantidad entre el 0,05% y el 0,5% p/v (por ejemplo, docusato de sodio); un laxante osmótico en una cantidad entre el 15% y el 35% p/v [por ejemplo, un alcohol de azúcar que tiene un efecto laxante osmótico (por ejemplo, sorbitol)]; y benzoato entre el 0,01% y el 0,025% p/v, (por ejemplo, benzoato de sodio), en donde la composición farmacéutica es una solución. La composición farmacéutica puede comprender además un éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico, por ejemplo, parahidroxibenzoato de metilo. El docusato (por ejemplo, docusato de sodio) puede estar presente en una cantidad (dosis individual) de entre 20 a 200 mg, por ejemplo, de 50 a 150 mg, por ejemplo, de 110 a 130 mg. El laxante osmótico [por ejemplo, un alcohol de azúcar que tiene un efecto laxante osmótico (por ejemplo, sorbitol)] puede estar presente en una cantidad (dosis individual) de entre 1 a 70 g, por ejemplo, de 20 a 50 g, por ejemplo, de 25 a 40 g. El embalaje de uso único puede comprender además un envase de uso único (por ejemplo, una botella de uso único) con una boquilla (por ejemplo, prelubricada) unida a la parte superior del envase.

Se describe además el uso de un benzoato, por ejemplo, benzoato de sodio (por ejemplo, junto con parahidroxibenzoato de metilo), para aumentar la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad a temperatura ambiente) de una preparación farmacéutica. Mediante “aumentar la estabilidad” se quiere decir que la cantidad del principio farmacéutico activo en una preparación que incluye el benzoato, y otras especificaciones tal como el valor de pH, es menos probable que cambien a lo largo del tiempo que esas especificaciones en una preparación que no incluyera el benzoato. La preparación puede ser una preparación líquida, por ejemplo, una preparación líquida para uso rectal. La preparación puede incluir un docusato (por ejemplo, docusato de sodio) y un laxante osmótico [por ejemplo, un alcohol de azúcar que tiene efecto laxante osmótico (por ejemplo, sorbitol)]. La estabilidad puede aumentar de modo que, cuando la preparación se almacena a temperatura ambiente (25°C) durante 18 meses, hay un cambio mínimo (o ninguno) del valor de pH y/o la composición o concentración del docusato y/o del laxante osmótico (y otros componentes) en la preparación, por ejemplo, cualquier cambio del valor de pH y/o de la composición o concentración del docusato y/o laxante osmótico (y otros componentes) en la preparación está dentro los límites y tolerancias de la vida útil – por ejemplo, cualquier cambio de composición o concentración del docusato en la preparación es menor del 10%, por ejemplo, menor del 2%, por ejemplo, menor del 1%, por ejemplo, por ejemplo, menor del 0,5%; y/o cualquier cambio de composición o concentración del laxante osmótico en la preparación es menor del 4%, por ejemplo, menor del 2%, por ejemplo, menor del 1%, por ejemplo, menor del 0,5%; y/o cualquier cambio en el valor de pH es, por ejemplo, menor de 1, por ejemplo, menor de 0,7, por ejemplo, es 0,6 o menor.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo 1 – Solución para uso rectal

Cada botella incluye:

Docusato de sodio (120 mg);

Sorbitol (30 g);

Benzoato de sodio (21,6 mg);

Parahidroxibenzoato de metilo (120 mg); el resto es agua.

Se hace un lote de la solución mediante el método posterior y se carga en botellas especiales de dosis individuales de 120 ml para uso rectal (hechas de polipropileno de baja densidad), como se sabe en la técnica.

Ejemplo 2A – Prueba de estabilidad

La estabilidad química de la solución de 120 ml del ejemplo 1 se ensayó como sigue.

Se almacenaron tres lotes de soluciones (según el ejemplo 1) en embalajes de venta de 120 ml durante 18 meses a 25°C y humedad relativa (HR) del 40% (o equivalente) y se ensayaron en los puntos de tiempo de 0 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses.

Las soluciones se ensayaron para aspecto, pH, densidad, contenido en sorbitol (por ensayo de índice de refracción), contenido en docusato de sodio (por método de titulación), contenido en parahidroxibenzoato de metilo (por ensayo de UV), pérdida de agua y contaminación microbiológica en cada punto de tiempo. Los métodos de prueba se conocen bien en la técnica.

5 No hubo cambios significativos en aspecto y densidad a lo largo de la duración de la prueba, que era aceptable. El pH disminuyó desde 6,0 a entre 5,4 y 5,6; en otras palabras, después de dieciocho meses de almacenamiento, el pH está bien dentro de los límites de la vida útil. El ensayo de sorbitol indicó que había un aumento de aproximadamente el 0,7% en condiciones de almacenamiento a largo plazo. Esto es debido a pérdida de agua y está en los límites aceptables (dentro del $\pm 4\%$ del % en peso de sorbitol). El ensayo de docusato de sodio mostró aumentos aceptables (dentro del $\pm 10\%$ del % p/v de docusato original) de nuevo debido a la pérdida de agua, durante 18 meses.

15 El contenido en parahidroxibenzoato de metilo disminuye al aumentar el tiempo de almacenamiento y temperatura. A 25°C y humedad relativa del 40% el contenido es 0,98 mg/ml, bien dentro de los límites de vida útil (es decir, el $\pm 10\%$ del % p/v original) después de 18 meses de almacenamiento.

20 Se comprobaron 5 botellas para pérdida de agua, que se determinó que era aproximadamente el 1,2% a 25°C/RH del 40% después de 18 meses de almacenamiento debido a la penetración de agua fuera del envase de polietileno de baja densidad. Esto está dentro de la pérdida aceptable de $\leq 5\%$.

No hubo cambios significativos en el límite microbiano.

25 Por tanto, la prueba de estabilidad en tres lotes de la solución rectal estabilizada con benzoato de sodio indica que el producto es estable hasta 18 meses a 25°C/humedad relativa del 40%.

Ejemplo 2B – Prueba de estabilidad

30 Se desarrolló un método de HPLC para el análisis de las impurezas y productos de degradación de docusato de sodio. El producto de degradación principal es monoctilsulfosuccinato disódico y se midió una concentración de este producto de aproximadamente el 1,7% en muestras según la invención almacenadas a 25°C durante 22 meses. Esto está dentro de los límites aceptables. Por tanto, notablemente, las composiciones según la invención son estables a temperatura ambiente durante 22 meses o más.

Ejemplo 3 – Método de producción

40 Se agitan a temperatura ambiente una solución de sorbitol, una solución de docusato de sodio, benzoato de sodio y parahidroxibenzoato de metilo hasta que todos los materiales están completamente disueltos. La solución se filtra antes del llenado y embalaje. La solución se carga en botellas especiales (que se conocen en la técnica) para uso rectal, y las botellas se cierran, usando una máquina de llenado y sellado. La solución producto es una solución adecuada para la administración rectal que muestra notable estabilidad a temperatura ambiente como se ha descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un docusato en una cantidad entre el 0,05% y el 0,5% p/v; un laxante osmótico en una cantidad entre el 15% y el 35% p/v; y benzoato en una cantidad entre el 0,01% y el 0,025% p/v; en donde la composición farmacéutica es una solución.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el docusato está en una cantidad entre el 0,05% y el 0,11% p/v.
- 10 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el docusato está en forma de una sal.
4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el docusato es docusato de sodio, docusato de calcio o docusato de potasio.
- 15 5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que incluye docusato en una cantidad de entre 20 a 200 mg.
- 20 6. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el laxante osmótico es un alcohol de azúcar que tiene efecto laxante osmótico.
7. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el laxante osmótico es sorbitol o lactitol.
- 25 8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el laxante osmótico está presente en una cantidad de entre 1 a 70 g.
9. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el benzoato es benzoato de sodio o benzoato de potasio.
- 30 10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico.
- 35 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde el éster alquílico de C₁-C₆ de ácido p-hidroxibenzoico es parahidroxibenzoato de metilo.
12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un líquido.
- 40 13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un líquido para administración rectal.
- 45 14. Un embalaje de uso único que comprende una dosis individual de una composición farmacéutica que comprende un docusato en una cantidad entre el 0,05% y el 0,5% p/v; un laxante osmótico en una cantidad entre el 15% y el 35% p/v; y un benzoato en una cantidad entre el 0,01% y el 0,025% p/v; en donde la composición farmacéutica es una solución.
- 50 15. Un embalaje de uso único según la reivindicación 14 que comprende además un envase de uso único y una boquilla unida a la parte superior del envase.
16. El uso de un benzoato para aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un docusato; un laxante osmótico; y un benzoato; en donde la composición farmacéutica es una solución.