

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2011 PCT/GB2011/052457**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2011 E 11805146 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2651409**

54 Título: **Formulación farmacéutica novedosa que comprende NSAID y ciclodextrina**

30 Prioridad:

15.12.2010 GB 201021267

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

17.02.2017

73 Titular/es:

**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:

**BEECH, EDWARD;
RODWELL, ALDEN y
SQUIRES, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 128 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

Formulación farmacéutica novedosa que comprende NSAID y ciclodextrina

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en la forma de un atomizador/aerosol que puede usarse para suministrar compuestos desagradables, tales como NSAIDs. En particular, la presente invención se refiere a un atomizador basado en flurbiprofeno.

El flurbiprofeno es un miembro de la familia derivada de ácido fenilalanóico de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) usados para tratar la inflamación y el dolor. Se usa predominantemente en el tratamiento de artritis reumatoide debido a su efecto anti-inflamatorio. El documento WO97/18802 divulga el uso de flurbiprofeno en el tratamiento del dolor de garganta.

El flurbiprofeno es muy poco soluble en una solución acuosa de pH bajo, y su solubilidad aumenta ligeramente a medida que aumenta el pH. El flurbiprofeno tiene solubilidad variable en diferentes disolventes orgánicos. Se han desarrollado diferentes formatos y aplicaciones del flurbiprofeno, tales como pastillas de flurbiprofeno usadas en el tratamiento del dolor de garganta. También se han desarrollado enjuagues bucales que contienen flurbiprofeno; así como aerosoles bucales que suministran un bajo nivel ($< 0,5\%$ p/v) del ingrediente activo. El documento WO95/07104 divulga soluciones orales que comprenden flurbiprofeno/clatrato de betaciclodextrina.

El flurbiprofeno es conocido por producir una sensación de ardor en la cavidad bucal (la boca). Este ardor relacionado con el flurbiprofeno es extremadamente desagradable, causando una sensación de hormigueo molesto en la parte posterior de la garganta, así como tos, náusea, cosquilleo o irritación, dependiendo de su concentración. Es deseable reducir este "ardor" en los productos que contienen flurbiprofeno, y se ha dedicado un considerable esfuerzo en esta área. Por ejemplo, se ha dedicado mucho esfuerzo al desarrollo de sabores que enmascaren el ardor con diversos sabores. La ausencia de receptores gustativos en la parte posterior de la garganta y la ineficacia de los sabores para cubrir el ardor parecen confirmar que el problema a tratar es el efecto irritante del flurbiprofeno sobre los receptores del dolor en la parte posterior de la garganta.

Las ciclodextrinas son una familia de compuestos que son polímeros sacáridos. Estos derivados del azúcar se forman a partir de diferentes números de azúcares unidos entre sí para formar un oligosacárido cíclico. Tal como puede observarse a continuación α -CD consiste en un anillo de azúcar de 6 miembros mientras que β -CD y γ -CD consisten en un anillo de azúcar de 7 y 8 miembros, respectivamente. Las ciclodextrinas se producen a partir de almidón por medio de conversión enzimática. La estructura cíclica proporciona a la molécula de ciclodextrina una gran área superficial, y permite también que otras moléculas más pequeñas entren en la misma, formando un complejo de inclusión; esto proporciona usos potenciales ilimitados para las ciclodextrinas.

La capacidad de la ciclodextrina para formar complejos mediante "encapsulación" de otras moléculas tiene gran cantidad de aplicaciones, tales como en los sistemas de suministro de fármacos.

La presente invención proporciona una concentración significativamente más elevada de NSAID por volumen de fluido que las composiciones disponibles en la actualidad.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición líquida que comprende:

(a) 1 - 5% de flurbiprofeno;

(b) 5 - 10% de una o más α , β , γ ciclodextrinas; y sus derivados seleccionados de entre el grupo que consiste en éteres de hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropilo, sus éteres mixtos correspondientes y éteres mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como éteres de metil-hidroxietilo, etil-hidroxietilo y etil-hidroxipropilo de α , β , γ -ciclodextrina;

(c) hasta el 5% de uno o más tampones acuosos;

(d) el 80-90% de agua.

La ciclodextrina se selecciona de entre α , β , γ ciclodextrina. Las ciclodextrinas para su uso en la presente invención incluyen las ciclodextrinas naturales, incluyendo las ciclodextrinas alquiladas e hidroxialcoholadas y ramificadas. Especialmente útiles en la presente memoria son los éteres de hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y éteres de dihidroxipropilo, sus éteres mixtos correspondientes y éteres mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como éteres de metil-hidroxietilo, etil-hidroxietilo y etil-hidroxipropilo de α , β , γ ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina específicos para su uso en la presente memoria incluyen metil α ciclodextrina, hidroxietil α ciclodextrina, hidroxipropil α ciclodextrina, dihidroxipropil α ciclodextrina, metil β ciclodextrina, hidroxietil β ciclodextrina, hidroxipropil β ciclodextrina, dihidroxipropil β ciclodextrina, metil γ ciclodextrina, hidroxietil γ ciclodextrina, hidroxipropil γ ciclodextrina y dihidroxipropil γ ciclodextrina.

La proporción del NSAID a ciclodextrina está comprendida entre 1:0,5 y 1:1,5. La proporción puede estar comprendida entre 1:0,7 y 1:1. Una proporción preferente es 1:0,87. Para evitar dudas, las proporciones para NSAID y ciclodextrina son proporciones molares.

5 Preferentemente, la composición no contiene más del 3,2% de NSAID. La composición que puede contener una cantidad más preferente de NSAID del 1,6% p/v. En una realización alternativa, la cantidad preferente es del 3,13% de NSAID.

10 Típicamente, la composición contiene un tampón. El término "tampón" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que ayuda a mantener el pH de la solución dentro de un intervalo particular específico para el sistema de tampón. El tampón está presente por ejemplo a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 5,0% p/v, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2,0% p/v. Los ejemplos ilustrativos no limitativos de agentes de tampón farmacéuticamente aceptables incluyen fosfatos, ascorbatos, acetatos, citratos, tartratos, lactatos, succinatos, amino ácidos y maleatos. Los tampones particularmente preferentes son ortofosfato de hidrógeno disódico, ácido cítrico o sus combinaciones.

15 En las realizaciones preferentes, el pH de una composición es generalmente de aproximadamente 6 a aproximadamente 9. Típicamente, el pH de la formulación líquida es de aproximadamente 7,4. De manera alternativa, el pH de la formulación líquida puede seleccionarse de entre los siguientes intervalos: de 6,5 a 8,5; de 7,0 a 8,0; y de 7,2 a 7,6.

La composición puede contener además un agente espesante, tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o hidroxipropilcelulosa.

También puede haber presentes cantidades menores de otros ingredientes, tales como agentes de ajuste de pH (por ejemplo, una base tal como NaOH), emulsionante o agentes dispersantes, conservantes, edulcorantes y saborizantes.

20 La composición puede comprender además hasta el 1% de uno o más saborizantes, hasta el 0,2% de edulcorante y hasta el 0,5% de conservantes.

La composición puede comprender además hasta el 0,5% de agente espesante.

La composición puede ser usada en un formato de atomizador, o como parte de un enjuague para hacer gárgaras o enjuague bucal. Un formato preferente es en forma de un líquido atomizable.

25 La solución que contiene el flurbiprofeno es una solución acuosa.

La presente invención se ilustrará a continuación mediante las siguientes realizaciones ejemplares, en las que:

La Figura 1 ilustra α , β , y ciclodextrina;

La Figura 2 ilustra el pH mínimo requerido para conseguir la claridad de la solución para diferentes proporciones beta ciclodextrina:flurbiprofeno a una concentración de flurbiprofeno de 14,58 mg/ml;

30 La Figura 3 ilustra el pH mínimo requerido para conseguir la claridad de la solución para proporciones beta ciclodextrina:flurbiprofeno a una concentración de flurbiprofeno de 31,25 mg/ml;

La Figura 4 ilustra estudios de degradación sobre el Ejemplo 4 de la presente invención; y

La Figura 5 ilustra estudios de degradación sobre el Ejemplo 5 de la presente invención.

Ejemplo 1

35 Se pesaron 1,683 g de flurbiprofeno y 6,265 g de beta ciclodextrina (BCD) en un matraz volumétrico de 100 ml. Se añadieron 50 ml de solución de tampón de pH 7,4 al matraz volumétrico y se agitó para suspender y humedecer la BCD y el flurbiprofeno. Se añadió, gota a gota, NaOH 1M (ac.) con agitación vigorosa hasta que el flurbiprofeno y la beta ciclodextrina se disolvieron totalmente. Se requirieron 6 ml de solución NaOH para disolver la BCD y el flurbiprofeno. La solución se formó hasta 100 ml con agua purificada y se mezcló totalmente. La solución era clara e incolora. Se midió el pH y se encontró que el pH era exactamente de 7,40.

40 Se prepararon ejemplos adicionales de una manera similar. A continuación, se proporcionan los detalles de la composición.

Nombre del material	Ejemplo 2 (% p/p)	Ejemplo 3 (% p/p)	Ejemplo 4 (% p/p)	Ejemplo comparativo 5 (% p/p)
Flurbiprofeno	1,62	1,62	1,62	1,62
Beta Ciclodextrina	6,04	6,04	4,228	4,228
Ortofosfato de hidrógeno disódico	3,1825	3,1825	3,1825	3,1825
Ácido cítrico monohidrato	0,11655	0,11655	0,11655	0,11655
P-hidroxibenzoato de metilo	0,2187	0,2187	0,2187	0,2187
P-hidroxibenzoato de propilo	0,04374	0,04374	0,04374	0,04374
Hidróxido de sodio	0,24	0,24	0,24	0,24
Sabor menta	0,20	0,20	0,20	0,20
Sabor cereza	0,25	0,25	0,25	0,25
Hidroxietilcelulosa	-	0,20	-	-
WS-23	-	-	0,10	0,10
Sacarina sódica	0,05	0,05	0,05	0,05
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	-	-	2,238	-
Metil-beta-ciclodextrina	-	-	-	2,24
Agua purificada	88,03851	87,83851	87,5125	87,51051
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00

- 5 La Figura 2 ilustra el pH mínimo requerido para conseguir la claridad de la solución para diferentes proporciones beta ciclodextrina:flurbiprofeno y el efecto de variación de la proporción de BCD a flurbiprofeno sobre el pH mínimo requerido como resultado de la adición gradual de NaOH 1M hasta obtener la claridad. El pH requerido permanece alto hasta una proporción de aproximadamente 0,75:1, en cuyo punto hay una caída en el umbral de pH hasta que la proporción es de 1:1. La caída se centra en una proporción de 0,87:1 BCD:Flurbiprofeno. La concentración de flurbiprofeno se fija a 8,75 mg por 600 µl.
- La Figura 3 ilustra el cambio en el pH mínimo requerido observado en una concentración más alta de flurbiprofeno. La caída en el umbral de pH se centra en proporciones BCD:Flurbiprofeno de 0,95:1 a 1,05:1.
- 10 Las Figuras 4 y 5 ilustran la estabilidad mejorada para las composiciones de los Ejemplos 2 y 4 de la presente invención. No hay una degradación significativa de flurbiprofeno hasta las 52 semanas, incluso a 40°C/75% de HR. Los resultados se proporcionan en la tabla siguiente. Las composiciones de ensayo que contenían etanol mostraron una degradación comprendida entre el 10% y el 14% dentro de 2 semanas.

	Ejemplo 4		Ejemplo 2
	Puntos temporales	Contenido de flurbiprofeno (% mg por ml)	Contenido de flurbiprofeno (% mg por ml)
Condiciones de almacenamiento	0	1,6788	1,6997
25°C/60%HR	2	1,7014	1,6863
	4	1,7029	1,6989
	8	1,6456	1,7027
	12	1,7011	1,7024
	26	1,7142	1,6886
	39	1,7365	1,7115
	52	1,6832	1,6908
30°C/65%HR	2	1,6912	1,6939
	4	1,6889	1,6941
	8	1,6698	1,6622
	12	1,6945	1,6979
	26	1,7204	1,7117
	39	1,6982	1,7115
	52	1,6870	1,6922
40°C/75%HR	2	1,6798	1,7004
	4	1,7028	1,6904
	8	1,7022	1,7019
	12	1,6992	1,7286
	26	1,7030	1,7060
	52	1,6845	1,6930

5 Una ventaja de la presente invención es que se proporciona una solución física y químicamente estable de flurbiprofeno de concentración suficiente para ser usada en un producto de atomización para la garganta, en la que la dosis clínicamente optimizada de la sustancia farmacéutica activa puede administrarse/dosificarse mediante una bomba u otro mecanismo de atomización en un volumen pequeño de solución (concentrada) junto con un procedimiento de preparación. Dicha solución no exhibe el sabor indeseable asociado con las composiciones que tienen un pH más elevado, es decir mayor de aproximadamente pH 8.

10 Una ventaja adicional de la presente invención es que se evita el uso de un alcohol como un co-disolvente, resultando de esta manera en una composición con una estabilidad mejorada. La presencia de un alcohol en una composición que contiene un NSAID con una fracción de ácido carboxílico resulta en la producción del éster correspondiente. Las composiciones de la presente invención exhiben una estabilidad inesperada en presencia de otros compuestos que contienen hidroxilo que no son disolventes. Por ejemplo, el sistema de sabor usado en las realizaciones ejemplares no resulta en niveles más altos de degradación del flurbiprofeno.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida que comprende:
- (a) 1 - 5% de flurbiprofeno;
 - 5 (b) 5 - 10% de una o más α , β , γ ciclodextrinas; y sus derivados seleccionados de entre el grupo que consiste en éteres de hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropilo, sus éteres mixtos correspondientes y éteres mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como éteres de metil-hidroxietilo, etil-hidroxietilo y etil-hidroxipropilo de α , β , γ -ciclodextrina;
 - (c) hasta el 5% de uno o más tampones acuosos;
 - (d) el 80 - 90% de agua.
- 10 2. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la ciclodextrina se selecciona de entre α , β , γ ciclodextrina incluyendo ciclodextrinas naturales, incluyendo las ciclodextrinas alquiladas e hidroxialcoholadas y ramificadas.
3. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción del NSAID a ciclodextrina está comprendida entre 1:0,5 y 1:1,5.
- 15 4. Composición líquida según la reivindicación 1, en la que el tampón está presente a una concentración comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 5,0% p/v.
5. Composición líquida según la reivindicación 4, en la que los agentes tampón farmacéuticamente aceptables incluyen fosfatos, ascorbatos, acetatos, citratos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y maleatos.
- 20 6. Composición líquida según la reivindicación 5, en la que el tampón es ortofosfato de hidrógeno disódico, ácido cítrico o sus combinaciones.
7. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH de la composición es de aproximadamente 6 a aproximadamente 9.
8. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición contiene además un agente espesante, tal como hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboxi metil celulosa de sodio o hidroxipropil celulosa.
- 25 9. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende además hasta el 1% de uno o más aromatizantes, hasta el 0,2% de edulcorante y hasta el 0,5% de conservantes.
10. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende además hasta el 0,5% de agente espesante.
- 30 11. Composición líquida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se usa en un formato de atomizador, o como parte de un enjuague para hacer gárgaras o un enjuague bucal.

Fig. 1

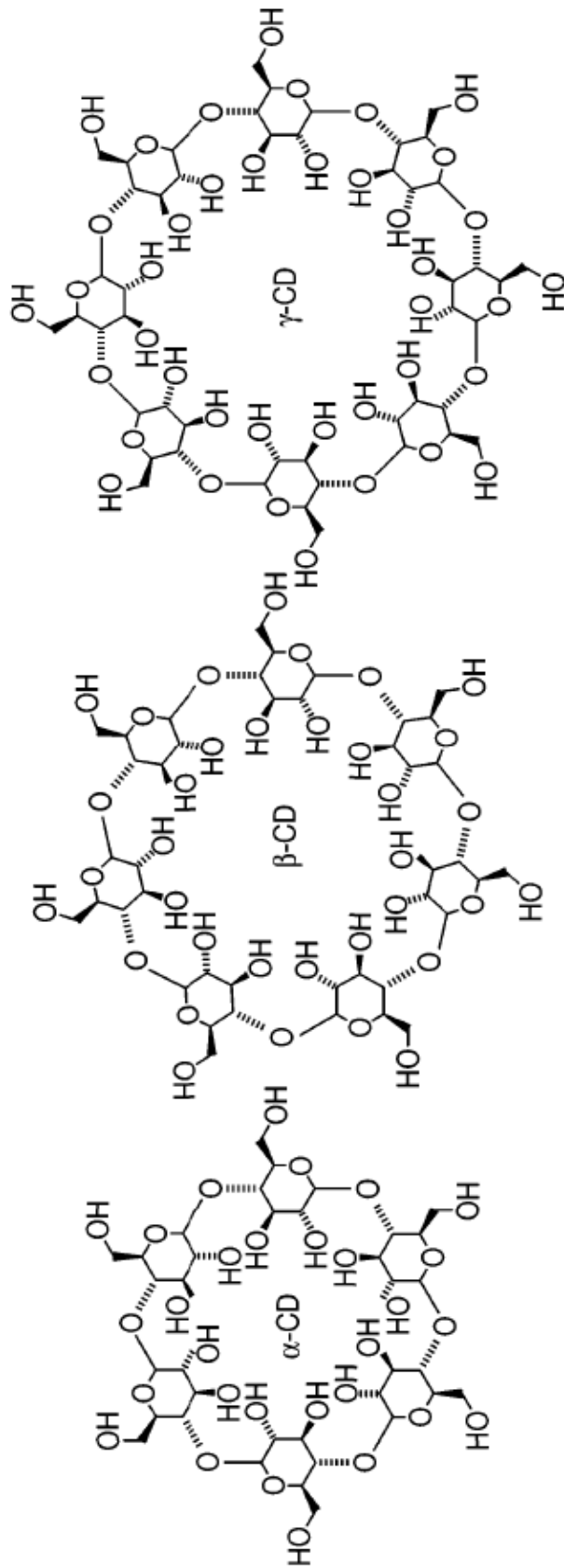


Fig. 2

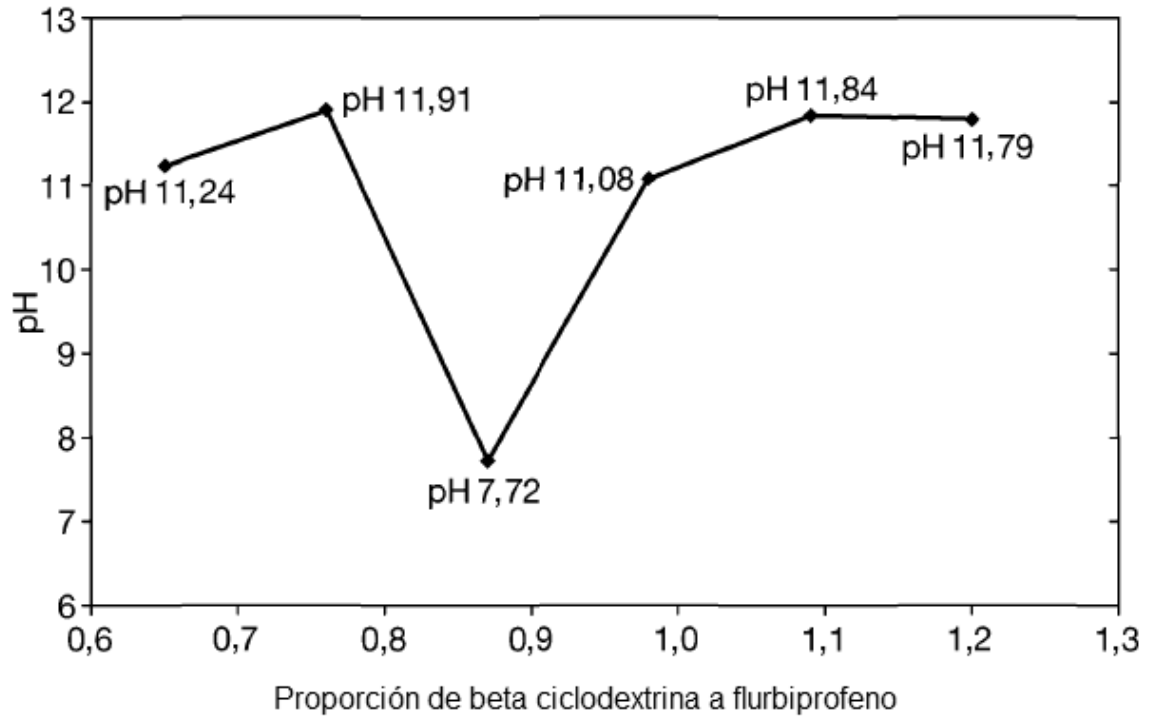


Fig. 3

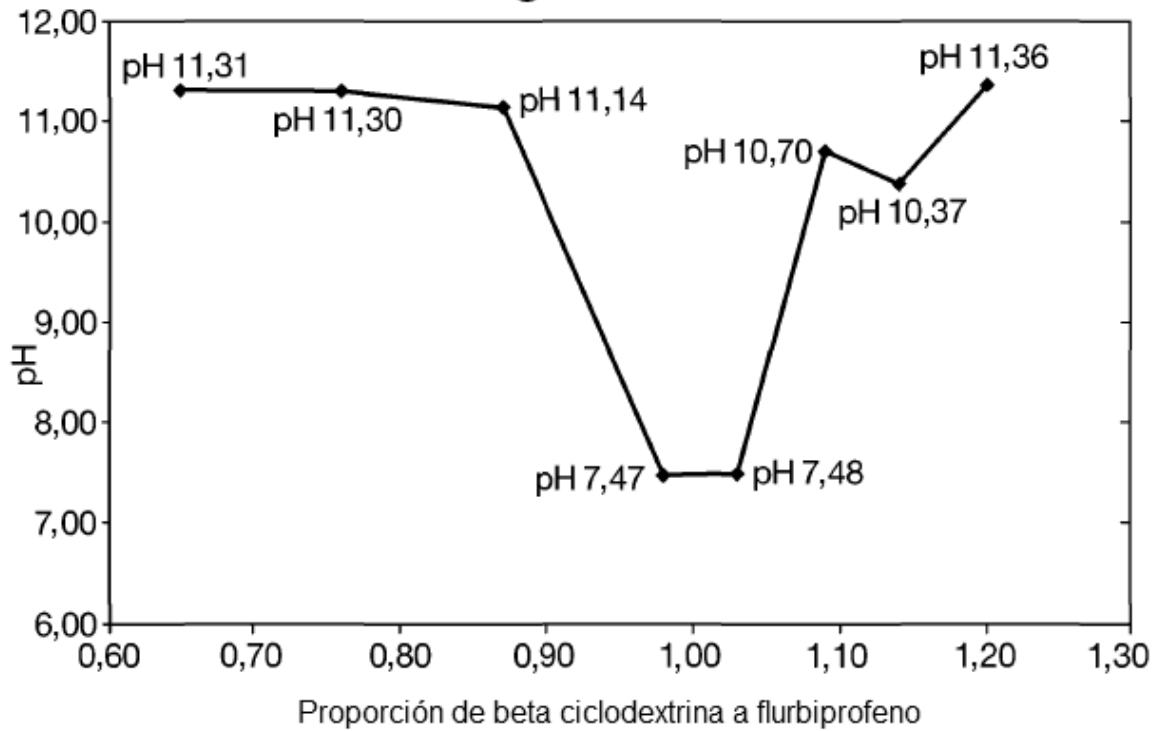


Fig. 4

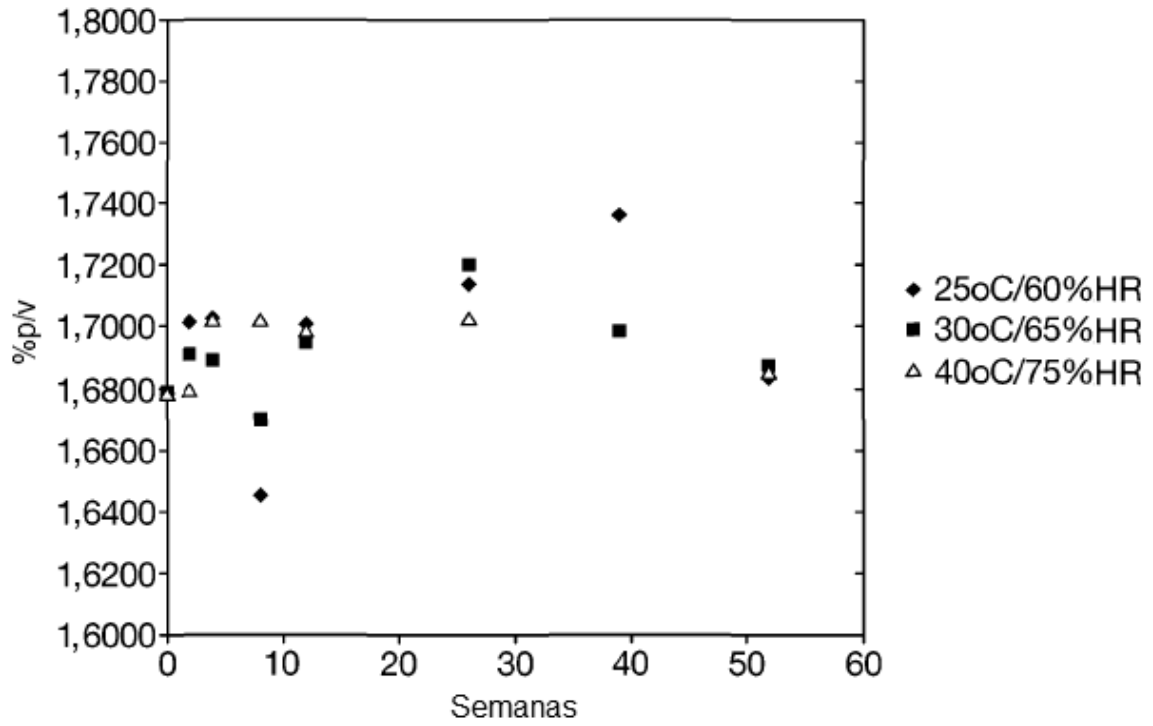


Fig. 5

