

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 816**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2008 PCT/ES2008/000539**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09027561**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08805367 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2174652**

54 Título: **Composición farmacéutica oral de desmopresina**

30 Prioridad:

06.08.2007 ES 200702215

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

17.04.2017

73 Titular/es:

**GP PHARM S.A. (50.0%)
POLIGONO INDUSTRIAL ELS VINYETS-EL
FOGARS CTRA. COMARCAL 244, KM 22
08777 SAN QUINTI DE MEDIONA, ES y
LABORATORIO REIG JOFRE S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CARBAJAL NAVARRO, NURIA;
BOIX MONTAÑES, ANTONIO;
NIETO ABAD, CARLOS;
PARENTE DUEÑA, ANTONIO;
MIS VIZCAINO, RICARD y
GARCÍA PLUMED, CESAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 608 816 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 oral de desmopresina

5 Campo de la invención

10 La presente invención se encuadra en general dentro del campo de la biomedicina y en particular se refiere a una nueva composición farmacéutica oral, líquida y flexible en la dosificación de desmopresina y su uso para el tratamiento de la diabetes insípida central, enuresis primaria nocturna, hemorragias en pacientes con Hemofilia A, con enfermedad de von Willebrand-Jürgens y hemorragias post-quirúrgicas.

Antecedentes de la invención

15 Se sabe desde hace tiempo que la 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina, conocida comúnmente como desmopresina, tiene un efecto biológico útil para el tratamiento de la diabetes insípida, presenta actividad antidiurética y disminuye y normaliza el tiempo de hemorragia prolongado.

20 La desmopresina se ha administrado como fármaco por distintas rutas, en distintas formas de presentación y en combinación con diferentes excipientes. A modo de ejemplo, se ha descrito la administración de desmopresina por vía nasal, oral, vaginal, rectal, subcutánea, intravenosa e intramuscular. La vía de administración oral con absorción gastrointestinal de la desmopresina presenta el problema de que la biodisponibilidad es claramente inferior que por otras vías de administración, dado que la desmopresina se degrada por las enzimas del estómago e intestino y se metaboliza en el hígado. La vía alternativa más habitual de administración de desmopresina, en forma de su sal acética, es a través de la mucosa nasal u oral, dada la comodidad de administración a través de estas vías frente a las otras vías parenterales de administración.

25 Se conocen en el estado de la técnica composiciones farmacéuticas nasales de acetato de desmopresina en forma de gotas o de aerosol en las que el principio activo se absorbe a través de la membrana mucosa. Así por ejemplo, el documento EP 0710122 A1 describe composiciones acuosas de desmopresina, de administración nasal mediante un aerosol, estables a temperatura ambiente y que contienen un tampón, un agente de control osmótico y una amina cuaternaria como conservante, en particular cloruro de benzalconio. En los ejemplos se describe también una composición acuosa que comprende parabenos en una concentración 1 mg/ml como conservantes en lugar de aminas cuaternarias.

30 El documento WO 2004/014411 A1 se refiere a una composición acuosa de administración nasal en forma de gotas o de aerosol que comprende desmopresina y tris(hidroximetil)aminometano como estabilizador y absorbente. En particular esta composición puede contener agentes auxiliares tales como metil y/o propil p-hidroxibenzoato.

35 Asimismo, el documento WO 03/97080 A1 describe una composición acuosa nasal de desmopresina estable a temperatura ambiente y en un soporte aceptable que comprende además un tampón de pH, un parabeno como conservante y un cosolvente que mejora las propiedades conservantes de los parabenos.

40 Por otro lado, el documento WO 94/03157 A1, se refiere a una composición de administración nasal o vaginal en forma de dispersión liposomal o microemulsión compuesta por calcitonina de salmón, aunque se cita también la desmopresina, y un polímero termoendurecible. Esta composición contiene también metil parabeno como conservante.

45 Los documentos WO 01/60394 A1 y WO 2004/019910 A2 describen composiciones farmacéuticas de desmopresina que se administran oral o nasalmente mediante un aerosol y que se absorben a través de la membrana mucosa. En particular, el documento WO 01/60394 A1 describe una composición oral, nasal o sublingual de desmopresina con ácido málico como tampón de pH 4-6, y a la vez como conservante, que adicionalmente puede contener otros conservantes, como por ejemplo parabenos. Esta composición también contiene necesariamente un agente osmótico y se administra, según los ejemplos, mediante un aerosol nasal o sublingual, o un jarabe. Por otro lado, el documento WO 2004/019910 A2 describe un aerosol bucal para la administración de principios activos a través de la mucosa oral, donde la desmopresina se menciona como uno de los posibles principios activos antidiuréticos.

50 El documento EP 0381345 A1 describe una composición farmacéutica en forma de disolución acuosa que comprende desmopresina y carboximetil celulosa y que se administra intranasalmente en forma de gotas o con un pulverizador o bien mediante inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea.

55 Asimismo, el documento WO 2005/115339 A2 describe composiciones farmacéuticas líquidas, semi-sólidas o sólidas con un componente que aumenta la absorción del fármaco a través de la mucosa oral, nasal, gastrointestinal o vaginal. En particular, se describe una composición líquida que comprende desmopresina como fármaco y metil parabeno como conservante y que se administra a través de la mucosa nasal, o por vía gastrointestinal, oral, ocular o vaginal.

Se conocen también en el estado de la técnica otras composiciones farmacéuticas orales de desmopresina en forma de dosis sólida. Los documentos EP 0163723 A1, EP 0689452 A1, EP 752877 A1, EP 1473029 A1, EP 1500390 A1, EP1501534 A1, EP 0517211 A1, WO 2005/089724 A1 y WO 2005/046707 A1 describen diferentes composiciones orales en forma de tabletas, cápsulas o polvos que comprenden desmopresina y que se absorben a través de la mucosa oral y/o gastrointestinalmente. Sin embargo, todas estas formulaciones sólidas presentan una limitada versatilidad de dosificación y resultan complejas de administrar para poblaciones con dificultades para tragar.

Finalmente, se conocen además parches bucales que contienen desmopresina. El documento US 5298256 A describe una composición farmacéutica que contiene desmopresina en forma de parche bucal adherido a la mucosa oral.

Los documentos nombrados anteriormente describen composiciones de desmopresina que se administran a través de la mucosa oral o sublingual mediante parches, cápsulas, tabletas o jarabes y a través de la mucosa nasal mediante gotas o aerosoles. Sin embargo, la vía de administración nasal presenta problemas de irritación debidos a los agentes osmóticos de la composición y/o a los agentes utilizados para aumentar la absorción, y problemas originados por la pequeña área disponible para la absorción en la cavidad nasal. Por el contrario, las formas de administración orales conocidas en el estado de la técnica presentan el inconveniente de ser impersonales, esto es, de una escasa o nula flexibilidad en la dosificación que permita tratar a cada paciente de una manera personal, problema que se ve agravado si, como es el caso de la desmopresina, la actividad farmacológica del fármaco es elevada. Además, las formulaciones sólidas de administración oral de desmopresina del estado de la técnica resultan complejas de administrar para poblaciones especiales como ancianos con dificultades para tragar y para niños que no deseen hacerlo.

Así pues, existe todavía la necesidad de encontrar una forma de presentación que resuelva conjuntamente los problemas de irritación y capacidad del área de absorción que muestra la vía nasal y por otro lado la falta de flexibilidad en la dosificación y la dificultad de administración para poblaciones especiales que presentan las formas de administración oral. Es objeto de la presente invención una composición farmacéutica estable, líquida, de administración oral, flexible en la dosificación, que no contenga ni agentes osmóticos, ni agentes que aumenten la absorción y que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina.

Un problema de los fármacos con péptidos, en particular aquellos que presentan puentes de azufre como la desmopresina, es la fácil degradación de sus disoluciones acuosas, por eso es necesaria la presencia en estas disoluciones de conservantes. Entre los conservantes conocidos en el estado de la técnica para composiciones acuosas de los péptidos de las familias de la oxitocina se encuentran los parabenos o p-hidroxibenzoatos.

Además de los documentos mencionados anteriormente que describen composiciones conteniendo parabenos, el documento US 2004/0235956 A1 describe composiciones líquidas de carbetocina para su administración a mucosas en la forma de disoluciones, jarabes, suspensiones o elixires. En una realización particular la disolución líquida de carbetocina comprende parabenos como conservantes.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas de administración oral que comprenden desmopresina, útiles para el tratamiento de la diabetes insípida central, enuresis primaria nocturna, hemorragias en pacientes con Hemofilia A, con enfermedad de von Willebrand-Jürgens y hemorragias post-quirúrgicas.

Así pues, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable, líquida, de administración oral, flexible en la dosificación, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina y que no comprende ni agentes osmóticos ni agentes que aumenten la absorción, donde la composición es como se define en la reivindicación 1.

Asimismo, la composición farmacéutica de la presente invención no comprende ningún tampón de pH.

En la presente invención con "estable" nos referimos a que el pH de la composición se mantiene entre 3,5 y 5,0 por lo menos durante 12 meses a 25 °C.

En una realización particular, la cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina se administra en forma de una o varias de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente como acetato de desmopresina.

La cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina en la composición de la invención está comprendida entre 0,001 mg/ml y 5 mg/ml; preferentemente entre 0,01 mg/ml y 2 mg/ml y más preferentemente entre 0,1 mg/ml y 1 mg/ml.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente uno o varios agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo formado por conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, y ácidos para ajustar el pH de la composición.

5 Los conservantes, agentes bactericidas y fungicidas en la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan del grupo formado por parabenos o p-hidroxibenzoatos tales como, por ejemplo y sin sentido limitativo, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, isopropil parabeno, bencil parabeno y similares o sus sales o mezclas de estos compuestos. En una realización preferente, el conservante utilizado en la composición de la presente invención es una mezcla de metil parabeno y propil parabeno. La cantidad total de parabenos en la composición de la invención está entre 0,1 mg/ml y 4 mg/ml; preferentemente entre 1 mg/ml y 3 mg/ml y más preferentemente entre 1,5 mg/ml y 2,5 mg/ml.

10 Aunque la composición de la presente invención no comprende un tampón de pH, sí que es necesario ajustar inicialmente el pH de la composición entre 3,5 y 5,0 para que la composición sea estable. Los compuestos utilizados para ajustar el pH de la disolución entre 3,5 y 5,0 son ácidos minerales o ácidos orgánicos seleccionados entre ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico o mezclas de ellos.

15 La dosis de la composición de la invención que debe administrarse depende de varios factores que incluyen la edad, estado del paciente, patología, severidad de la patología, forma de administración y frecuencia de administración. En cualquier caso, tanto una dosificación líquida en forma de gotas, como en forma de jarabe, presenta la ventaja sobre las composiciones orales de desmopresina conocidas en el estado de la técnica de tener una mayor flexibilidad, lo cual permite ajustar con mayor exactitud la dosis de desmopresina a las necesidades del paciente.

20 La composición objeto de la presente invención puede prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el estado de la técnica. En particular, la composición de la presente invención se prepara mediante la mezcla de una cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina en una disolución acuosa de los conservantes y ajustando el pH a un valor entre 3,5 y 5,0.

25 En una realización particular, la composición farmacéutica estable, líquida, flexible en la dosificación, se presenta en un envase multidosis en forma de gotas de administración oral que se absorben a través de la mucosa oral y/o sublingual.

30 En una realización particular, la composición farmacéutica estable, líquida, flexible en la dosificación, se presenta en un envase multidosis en forma de jarabe de administración oral gastrointestinal o un jarabe de administración oral que se absorbe a través de la mucosa oral y/o sublingual.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la composición de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes insípida central, enuresis primaria nocturna, hemorragias en pacientes con Hemofilia A, con enfermedad de von Willebrand-Jürgens y hemorragias post-quirúrgicas.

Descripción detallada de la invención

40 Sorprendentemente hemos encontrado una composición farmacéutica estable, líquida, de administración oral, flexible en la dosificación, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina y que no comprende agentes osmóticos, ni agentes que aumenten la absorción.

Ejemplos

45 Los presentes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y nunca limitativos.

EJEMPLO 1

Composición farmacéutica de desmopresina (Tabla 1).

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg) (mg/ml)
Acetato de desmopresina	6 (0,4)
Metil parabeno sódico	31,5 (2,1)
Propil parabeno sódico	3,3 (0,22)
Ácido clorhídrico 0,1 N	c. s. p. pH 3,5 – 5,0
Agua para inyección	c. s. p. 15 ml

EJEMPLO 2

5 Composición farmacéutica de desmopresina (Tabla 2).

Tabla 2

Ingredientes	Cantidad (mg) (mg/ml)
Acetato de desmopresina	6 (0,4)
Metil parabeno sódico	22,5 (1,5)
Butil parabeno sódico	1,5 (0,1)
Ácido acético	c. s. p. pH 3,5 – 5,0
Agua para inyección	c. s. p. 15 ml

EJEMPLO 3

10 Composición farmacéutica de desmopresina (Tabla 3).

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad (mg) (mg/ml)
Acetato de desmopresina	6 (0,4)
Metil parabeno sódico	27 (1,8)
Bencil parabeno sódico	1,5 (0,1)
Ácido cítrico	c. s. p. pH 3,5 – 5,0
Agua para inyección	c. s. p. 15 ml

EJEMPLO 4

15 Estabilidad de las composiciones farmacéuticas de los ejemplos anteriores a 25 °C.

ES 2 608 816 T3

Estabilidad de la composición del Ejemplo 1

Ensayo	Inicial	15 días	2 meses	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
pH	4,40	4,41	4,44	4,52	4,56	4,51	4,56
Valoración Desmopresina	99,4%	100,6%	100,6%	99,8%	100,0%	98,6%	98,7%

5

Estabilidad de la composición del Ejemplo 2

Ensayo	Inicial	15 días	2 meses	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
pH	4,80	4,82	4,83	4,88	4,90	4,91	4,93
Valoración Desmopresina	99,7%	99,6%	99,6%	99,7%	99,4%	98,9%	98,6%

10

Estabilidad de la composición del Ejemplo 3

Ensayo	Inicial	15 días	2 meses	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
pH	3,60	3,62	3,65	3,66	3,68	3,71	3,77
Valoración Desmopresina	99,8%	100,2%	100,0%	99,8%	99,7%	99,3%	98,9%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
uno o varios conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, seleccionados entre parabenos y sales o mezclas de los mismos,
10 uno o varios ácidos para ajustar el pH de la composición y agua, seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido cítrico, y mezclas de los mismos, siendo dicha composición farmacéutica una composición estable, líquida y flexible en la dosificación, de pH entre 3,5 y 5,0 para ser administrada por vía oral.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina se administra en forma de acetato de desmopresina.
- 20 3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina está comprendida entre 0,001 mg/ml y 5 mg/ml.
- 25 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina está comprendida entre 0,01 mg/ml y 2 mg/ml.
- 30 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de desmopresina está comprendida entre 0,1 mg y 1 mg/ml.
- 35 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde los parabenos se seleccionan de entre metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isobutil parabeno, isopropil parabeno, bencil parabeno, sus sales o mezclas de los mismos.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la forma de presentación son gotas de administración oral que se absorben a través de la mucosa oral y/o sublingual.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la forma de presentación es un jarabe de administración oral gastrointestinal o un jarabe de administración oral que se absorbe a través de la mucosa oral y/o sublingual.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de la diabetes insípida central, enuresis primaria nocturna, hemorragias en pacientes con Hemofilia A, pacientes con enfermedad de von Willebrand-Jürgens y hemorragias post-quirúrgicas.