

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 776**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2009 PCT/KR2009/002567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2009 WO09139589**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009 E 09746768 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2282721**

54 Título: **Composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal que comprende anticonvulsivo poco soluble**

30 Prioridad:

14.05.2008 KR 20080044481

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongro-gu
Seoul 110-110, KR**

72 Inventor/es:

**BAEK, MYOUNG-KI;
JO, JAE-HOON y
CHANG, HYE-JIN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 664 776 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 anticonvulsiva transnasal que comprende anticonvulsivo poco soluble

5 Campo técnico

10 [0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal que comprende un anticonvulsivo poco soluble y, más particularmente, a una composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal que tiene una biodisponibilidad mejorada para administrarse eficazmente en una dosis terapéutica, y una viscosidad mejorada y/o una solubilidad mejorada para que muestre propiedades deseables como el ángulo de pulverización y la forma de la pulverización.

Estado de la técnica

15 [0002] El estado epiléptico es una afección neurológicamente emergente, que ocasiona una mortalidad del 3-35%. El objetivo principal para el tratamiento del estado epiléptico es tratar rápidamente los ataques patológicos. Sin embargo, cuando los síntomas del estado epiléptico duran mucho tiempo sin un tratamiento rápido, es difícil controlar el estado epiléptico y aumenta el riesgo de daño cerebral permanente. Por lo tanto, es muy importante tratar a los pacientes rápidamente administrándoles una dosis adecuada de una composición farmacéutica que
20 tenga una formulación farmacéutica adecuada que contenga un fármaco eficaz. Recientemente, se ha sabido que una variedad de farmacoterapias se usan para tratar el estado epiléptico. El diazepam y el lorazepam son los fármacos benzodiazepínicos que se más han usado para este propósito. Además, la administración intravenosa de un anticonvulsivo es la forma más rápida de suprimir las convulsiones epilépticas. Sin embargo, cuando la administración intravenosa no es fácil, por ejemplo, cuando la administración intravenosa se retrasa debido a la dificultad técnica, como la falta de un esterilizador y un profesional capacitado, y cuando hay
25 posibilidad de que se desarrolle una flebitis, puede ser más deseable administrar un anticonvulsivo por otras vías. Además, los fármacos intravenosos a menudo se asocian con hipotensión, arritmia cardíaca o degeneración del sistema nervioso central. A este respecto, Moolenaar, et al. intentaron administrar diazepam a seres humanos a través de diversas vías tales como inyección intramuscular, comprimidos orales y solución rectal (Int. J. Pharm., 5: 127- 137 (1986))), pero descubrieron que la administración rectal del diazepam proporciona una absorción muy rápida. Por lo tanto, se puede considerar que la administración rectal se usa como una alternativa a una inyección intravenosa. Kenneth L., et al. han desarrollado la formulación rectal (patente de EE. UU. 5462740) como un método útil. Esta vía rectal de administración es una vía muy incómoda que se utiliza para el tratamiento de urgencia y la administración de medicamentos a pacientes con una edad por
30 encima del período de la adolescencia.

[0003] Las mucosas nasales proporcionan una ruta virtual para los efectos terapéuticos de muchas sustancias medicinales. La administración nasal tiene la ventaja de que los medicamentos pueden administrarse de manera fácil y sencilla para lograr efectos sistémicos o tópicos, cuando sea necesario. En particular, el zolmitriptán
40 (patente de EE. UU. 5,466,699), que se había desarrollado como uno de los fármacos para el sistema nervioso central para tratar la migraña, se desarrolló y se comercializó como una formulación de pulverización nasal (patente de EE. UU. 6,750,237) y el sumatriptán (patente de EE. UU.) también se desarrolló y se comercializó como agente de pulverización nasal. Sin embargo, a diferencia de los dos fármacos solubles en agua, la mayoría de los fármacos apenas tiene una solubilidad correspondiente a una dosis terapéutica deseada, y un problema principal asociado con la administración nasal de fármacos puede no resolverse mediante los medios simples de
45 administración transnasal, ya que la mayoría de las moléculas no se extienden fácilmente o lo hacen lentamente a través de la mucosa nasal. Una restricción adicional en la administración nasal de fármacos es que los fármacos se administran de forma restringida en una pequeña dosis. En general, es imposible administrar fármacos en una dosis de aproximadamente 150 µl o más por fosa nasal, y una cantidad de una mezcla que excede el rango de dosis de los fármacos se expulsa a la faringe y se ingiere.

[0004] Además, los fármacos tales como el diazepam y el lorazepam son difíciles de desarrollar en una formulación adecuada para la administración mediante pulverización nasal, ya que tienen una baja solubilidad en agua, que es de uso extendido para disolver fármacos. Por lo tanto, es muy necesario el desarrollo de
55 disolventes para la administración mediante pulverización nasal, que disuelven un fármaco deseado, por ejemplo, diazepam y lorazepam, en una alta concentración y no proporcionan ningún estímulo a la mucosa nasal.

[0005] La absorción nasal de los fármacos se puede aumentar mediante la administración de los fármacos y un complemento químico o un potenciador de la penetración al mismo tiempo. Por ejemplo, Lau y Slaterry [Lau, et al., Int. J. Pharm., 54: 171 - 174 (1989))] intentaron disolver benzodiazepina (es decir, diazepam) en diversos disolventes (por ejemplo, triacetina, dimetilsulfóxido, PEG 400, Cremophor EL, Lipal-9-LA, adipato de diisopropilo y azona) y administrar el fármaco disuelto.

65 [0006] Sin embargo, el diazepam se disolvió en la mayoría de los disolventes dentro de una concentración deseada, pero la concentración deseada de los disolventes es demasiado penetrante para usarse para

administración transnasal. Se sabe que Cremophor EL tiene el menor estímulo del tejido de la mucosa nasal, pero su absorción nasal es bastante lenta ($T_{\max}$: 1,4 horas) en humanos con el uso de estos vehículos, y la concentración máxima es menor que la observada después de la administración intravenosa. Recientemente, Li, et al. (International Journal of Pharmaceutics Vol. 237, pp77-85, 2002) propusieron una microemulsión para la administración transnasal de acción rápida de diazepam.

[0007] Asimismo, US 6,627,211 B1 (KR 2002-0059583) describe composiciones anticonvulsivas transnasales que comprenden diazepam. En este caso, el diazepam se disuelve en una formulación soluble tal como alcohol alifático, un disolvente polar (por ejemplo, glicol), agua, etc. Además, US 2005-0002987 A1 (KR 2006-0012030) describe una composición de administración transnasal utilizada para microemulsiones transnasales que contienen diazepam. En este caso, el diazepam se disuelve en un vehículo que comprende cantidades equivalentes de éster de ácido graso y agua y el resto de tensioactivo hidrófilo, disolvente polar (por ejemplo, glicol), etc.

[0008] Cuando los medicamentos se administran por vía nasal a los pacientes, es importante su dispersión fina y uniforme. Una prueba de la forma de la pulverización utilizada para evaluar la eficacia de un agente de pulverización nasal se ha utilizado ampliamente para evaluar una formulación de administración nasal *in vitro*. Esta prueba de la forma de la pulverización es importante, ya que la administración *in vivo* de un medicamento es posible cuando el medicamento se distribuye de manera uniforme después de su pulverización nasal. Por ejemplo, se han establecido normas de EE. UU. para pruebas sobre la prueba de la forma de pulverización, y deben ser reproducibles y adecuadas para estas normas de prueba a fin de administrar un medicamento adecuado para tratar la enfermedad correspondiente (U. S. Food and Drug Administration's (FDA) Draft Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Spray for Local Action (junio de 1999).

[0009] De acuerdo con el informe de Yang, et al. (Pharmaceutical Research Vol22, No.11, pp.1871-1878, 2005), se administra una formulación que tiene un tamaño de gota pequeño y una baja viscosidad en las regiones central e interna de las cavidades nasales, lo que indica que la formulación se distribuye nasalmente de manera más deseable que las formaciones que tienen un gran tamaño de gota y una alta viscosidad. Por lo tanto, es importante que la formulación nasal tenga una viscosidad y un tamaño de gota adecuados para el propósito de la administración del medicamento.

Descripción de la invención

Problema técnico

[0010] Un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que tiene propiedades físicas adecuadas para la administración transnasal, tales como la biodisponibilidad potenciada de un anticonvulsivo poco soluble, la viscosidad y/o la solubilidad potenciadas, etc.

[0011] Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar las convulsiones que incluye: administrar a pacientes que padecen convulsiones una cantidad suficiente de una composición farmacéutica para tratar las convulsiones.

Solución técnica

[0012] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica anticonvulsiva que comprende un anticonvulsivo poco soluble como componente activo, que se administra mediante pulverización transnasal, composición farmacéutica anticonvulsiva que incluye monoetil éter de dietilenglicol y éster de ácido graso, donde el éster de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20.

[0013] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica anticonvulsiva que comprende un anticonvulsivo poco soluble como componente activo, que se administra por pulverización transnasal, composición farmacéutica anticonvulsiva que incluye monoetil éter de dietilenglicol, éster de ácido graso, metilpirrolidona, agua y alcohol

[0014] De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para tratar las convulsiones, método que incluye: administrar por pulverización transnasal a pacientes que padecen convulsiones una cantidad suficiente de la composición farmacéutica para tratar las convulsiones.

Efectos ventajosos

[0015] Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal según una forma de realización ejemplar de la presente invención puede ser útil para mejorar en gran medida la biodisponibilidad del anticonvulsivo poco soluble.

5 [0016] Además, la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal según una forma de realización ejemplar de la presente invención puede ser útil para permitir que el anticonvulsivo poco soluble muestre la viscosidad mejorada y/o la solubilidad mejorada con el fin de administrar eficazmente el anticonvulsivo poco soluble en una dosis terapéutica.

10 Breve descripción de los dibujos

[0017]

15 La FIG 1 muestra un perfil farmacocinético después de la administración intravenosa (i.v) y transnasal de formulaciones que contienen diazepam como anticonvulsivo según una forma de realización ejemplar de la presente invención.

La FIG 2 muestra un perfil farmacocinético después de la administración intravenosa (i.v) y transnasal de formulaciones que contienen lorazepam como anticonvulsivo según una forma de realización ejemplar de la presente invención.

20 La FIG. 3 muestra un patrón de pulverización obtenido pulverizando una formulación según una forma de realización ejemplar de la presente invención usando una pulverización nasal.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

25 [0018] A continuación se describirán en detalle las formas de realización ejemplares de la presente invención.

[0019] Los presentes inventores han descubierto que, cuando una composición farmacéutica anticonvulsiva que contiene un anticonvulsivo poco soluble como componente activo, que se usa para administración transnasal, contiene monoetil éter de dietilenglicol y cierto éster de ácido graso en el uso de un contenido mínimo de agua y etanol o sin el uso del agua y el etanol, la solubilidad del diazepam en la composición farmacéutica anticonvulsiva mejora hasta en un 15,39%, en comparación con el 2,5% como en la patente de EE. UU. 6,627,211 y el 4,1% como en la solicitud de patente de EE. UU. N° 2005-0002987, y la biodisponibilidad del diazepam mejora hasta en un 119%, en comparación con un 65% en las dos patentes anteriores. Además, han descubierto que el lorazepam ampliamente utilizado en uso clínico también se administra por vía nasal mostrando una biodisponibilidad del 35%. Por lo tanto, la presente invención se completó sobre la base de los hechos anteriores.

40 [0020] La presente invención proporciona una composición farmacéutica anticonvulsiva, que se pulveriza nasalmente para la administración transnasal, que contiene como componente activo un anticonvulsivo poco soluble seleccionado del grupo que consiste en diazepam y lorazepam, y que incluye además monoetil éter de dietilenglicol y éster de ácido graso, donde el éster de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20.

45 [0021] De acuerdo con la presente invención, el diazepam o lorazepam usado como componente activo está presente preferiblemente en un contenido del 1 al 20% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, pero la presente invención no se limita particularmente a esto.

50 [0022] El monoetil éter de dietilenglicol usado en la presente invención está presente preferiblemente en un contenido del 45 al 60% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Por ejemplo, se puede usar Transcutol P (disponible comercialmente de Gattefosse) como el monoetil éter de dietilenglicol.

55 [0023] El éster de ácido graso usado en la presente invención incluye polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20, y se pueden usar solos o en combinaciones de los mismos. En este caso, el éster de ácido graso está presente preferiblemente en un contenido de al menos 30% en peso o más, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el éster de ácido graso está presente en un contenido del 30 al 50% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

60 [0024] Según una forma de realización ejemplar de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención incluye del 5 al 15% en peso de al menos un anticonvulsivo poco soluble seleccionado del grupo que consiste en diazepam y lorazepam, del 45 al 60% en peso de monoetil éter de dietilenglicol y del 35 al 50% en peso de éster de ácido graso, donde el éster de ácido graso incluye al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20. Más preferiblemente, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo,

polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20 y polisorbato 20 se puede utilizar como el éster de ácido graso.

5 [0025] Además, según otra forma de realización ejemplar de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica anticonvulsiva, que se administra por pulverización transnasal, que contiene como componente activo al menos un anticonvulsivo poco soluble seleccionado del grupo que consiste en diazepam y lorazepam, composición farmacéutica anticonvulsiva que incluye monoetil éter de dietilenglicol, éster de ácido graso, metilpirrolidona, agua y alcohol.

10 [0026] De acuerdo con esta forma de realización ejemplar de la presente invención, el diazepam o lorazepam está presente preferiblemente en un contenido del 1 al 20% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, pero la presente invención no se limita particularmente a esto. Además, el monoetil éter de dietilenglicol está presente preferiblemente en un contenido del 45 al 60% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Por ejemplo, se puede usar Transcutol P (disponible comercialmente de Gattefosse)

15 como el monoetil éter de dietilenglicol.

[0027] El éster de ácido graso utilizado según esta forma de realización ejemplar de la presente invención incluye, pero no se limita particularmente a, polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, polisorbato 20 y monocaprilato de propilenglicol, y se pueden usar solos o en combinaciones de los mismos. Por lo tanto, el éster de ácido graso está presente preferiblemente en un contenido de al menos 30% en peso o más, basado en el

20 peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el éster de ácido graso está presente en un contenido del 30 al 50% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

25 [0028] Más preferiblemente, se utiliza laurato de metilo como el éster de ácido graso, y está presente en un contenido de al menos 30% en peso o más, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el éster de ácido graso está presente en un contenido del 30 al 50% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

30 [0029] Además, el monocaprilato de propilenglicol se usa preferiblemente como el éster de ácido graso. En este caso, el monocaprilato de propilenglicol está presente preferiblemente en un contenido del 5 al 25% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, pero la presente invención no se limita particularmente a esto.

35 [0030] Adicionalmente, el alcohol usado según esta forma realización ejemplar de la presente invención incluye preferiblemente, pero no se limita particularmente a, etanol.

[0031] Además, según una forma realización ejemplar de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de 5 a 15% en peso de al menos un anticonvulsivo poco soluble seleccionado del

40 grupo que consiste en diazepam y lorazepam, y también de 40 a 60% en peso de monoetil éter de dietilenglicol, de 5 a 15% en peso de laurato de metilo, de 5 a 30% en peso de metilpirrolidona, de 1 a 5% en peso de agua y de 5 a 10% en peso de etanol.

45 [0032] Además, la composición farmacéutica según una forma de realización ejemplar de la presente invención puede incluir además dimetil isosorbida. En este caso, la dimetil isosorbida está presente preferiblemente en un contenido del 5 al 10% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica, pero la presente invención no se limita particularmente a esto.

[0033] La composición farmacéutica según una forma de realización ejemplar de la presente invención

50 preferiblemente tiene una viscosidad cinemática de fluido de 10 mm²/seg o menos para que pueda ser administrada por pulverización transnasal. Por lo tanto, la composición farmacéutica según una forma de realización ejemplar de la presente invención es fácil de administrar nasalmente. La administración nasal se caracteriza porque este método es muy simple, en comparación con otros métodos de administración parenterales, y dicha baja viscosidad permite administrar eficazmente un fármaco en una dosis terapéutica

55 deseada usando un pulverizador nasal comercialmente disponible. Una composición farmacéutica que tiene un fármaco poco soluble disuelto en ella no puede administrarse usando un pulverizador nasal convencional, ya que la composición farmacéutica tiene una alta viscosidad y, por lo tanto, es necesario usar un pulverizador nasal para composiciones de alta viscosidad o una bomba de alta presión disponible. A este respecto, la composición farmacéutica según una forma de realización ejemplar de la presente invención se puede absorber

60 constantemente y administrar de manera estable usando un sistema de pulverización nasal convencional tal como dispositivos de pulverización de dosis única, de doble dosis y multidosis (comercialmente disponibles de Pfeiffer) y pulverizador Acuspray (doble dosis).

[0034] Según otra forma de realización ejemplar de la presente invención, se proporciona un método para tratar

65 las convulsiones que incluye: administrar por pulverización transnasal a pacientes que padecen convulsiones una cantidad suficiente de la composición farmacéutica para tratar las convulsiones.

[0035] La composición farmacéutica según una forma de realización ejemplar de la presente invención tiene la ventaja de que la solubilidad del diazepam en la composición farmacéutica anticonvulsiva se potencia hasta en un 15,39%, en comparación con un 2,5% como en la patente de EE. UU. 6,627,211 y un 4,1% como en la solicitud de patente de EE. UU. nº 2005-0002987, y la biodisponibilidad del diazepam se mejora hasta en un 119%, en comparación con un 65% como en las dos patentes anteriores, como corroboran los ejemplos que se describen más adelante. Además, la composición farmacéutica tiene la ventaja de que el lorazepam ampliamente utilizado en ensayos clínicos también muestra un 35% de biodisponibilidad, lo que indica que la biodisponibilidad del anticonvulsivo poco soluble se ve muy potenciada. Por lo tanto, la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal según una forma de realización ejemplar de la presente invención se hace muy fácil de administrar. En comparación con la administración parenteral, por ejemplo, se puede usar especialmente un simple pulverizador, un cuentagotas o un nebulizador para satisfacer los requisitos con respecto a la administración rápida y conveniente de fármacos para el tratamiento de urgencia de un ataque convulsivo agudo de epilepsia. En términos clínicos, la administración transnasal a menudo permite aumentar la duración de la actividad anticonvulsiva. Una dosis terapéutica de la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal puede controlarse con mayor eficacia y exactitud administrando la formulación de la presente invención una o varias veces. Aunque el anticonvulsivo se describe como un compuesto modelo en la presente invención, la presente invención es aplicable a otros activadores biológicos que pueden usarse para administración por vía mucosa a seres humanos y animales

Modo para la invención

[0036] A continuación se describen con más detalle las formas de realización ejemplares de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la descripción propuesta en este documento es solo un ejemplo preferible solo con fines ilustrativos, que no pretende limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de solución para administración transnasal

[0037] El monoetil éter de dietilenglicol y el éster de ácido graso se pusieron en un agitador de tipo con palas, y se mezclaron completamente. A continuación, se añadieron secuencialmente un disolvente hidrófobo, agua y etanol, y se mezclaron con la mezcla resultante, cuando fue necesario. En este caso, la expresión "mezcla completa" significa un estado en el que la solución de la mezcla es clara y transparente sin ninguna separación de fases ni turbidez.

Ejemplo 2: Prueba de solubilidad de diazepam

[0038] Se añadieron 100 mg de diazepam a 500 µl de la mezcla preparada en el método del Ejemplo 1 de modo que cada formulación tuviera su proporción de composición como se detalla en las siguientes Tablas. A continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros. Luego, el filtrado resultante se sometió a cromatografía líquida de alta resolución para analizar una concentración de diazepam. Una columna utilizada en este experimento fue una columna C18 de 10 mm con 30 cm x 3,9 mm, y una fase móvil fue una mezcla (en proporción de volumen) compuesta por 65% de metanol y 35% de agua destilada. Se estableció un caudal a 1,4 mL/min, y la detección se realizó a una longitud de onda de 254 nm. Se usó *p*-Hidroxianisol como sustancia estándar analítica interna. Los resultados se enumeran en las siguientes Tablas 1 a 8. En la solución final en la que está disuelto el diazepam, cada componente se representa mediante una proporción de composición final (% en peso).

Tabla 1

[0039]

[Tabla 1]

[Tabla]	
(Formulación 1)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	48,3%
Polioxilglicérido de caprilcaproilo	24,3%
Polioxilglicérido de oleoilo	7,3%
Monolaurato de sorbitano 20	10,9%
Diazepam	9,13%

Tabla 2

[0040]

5

[Tabla 2]

[Tabla]	
(Formulación 2)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	48,64%
Polioxilglicérido de caprilcaproilo	24,36%
Palmitato de isopropilo	7,30%
Monolaurato de sorbitano 20	10,95%
Diazepam	8,75%

Tabla 3

[0041]

10

[Tabla 3]

[Tabla]	
(Formulación 3)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	48,54%
Polioxilglicérido de caprilcaproilo	24,32%
Palmitato de isopropilo	7,29%
Polisorbato 20	10,93%
Diazepam	8,92%

Tabla 4

[0042]

15

[Tabla 4]

[Tabla]	
(Formulación 4)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	45,38%
Polioxilglicérido de caprilcaproilo	15,13%
Monolaurato de sorbitano 20	16,76%
Palmitato de isopropilo	11,17%
Agua destilada	4,65%
Diazepam	6,91%

Tabla 5

[0043]

20

[Tabla 5]

[Tabla]	
(Formulación 5)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	56,64%
Monolaurato de sorbitano 20	8,50%
Polioxilglicérido de oleoilo	5,66%
Metilpirrolidona	17,70%
Diazepam	11,5%

Tabla 6

5

[0044]

[Tabla 6]

[Tabla]	
(Formulación 6)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	42,61%
Monocaprilato de propilenglicol	21,30%
Laurato de metilo	10,75%
Dimetil isosorbida	7,10%
Metilpirrolidona	7,10%
Diazepam	11,23%

10 Tabla 7

[0045]

[Tabla 7]

[Tabla]	
(Formulación 7)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	41,56%
Laurato de metilo	8,66%
Monocaprilato de propilenglicol	6,93%
Metilpirrolidona	20,78%
Agua destilada	1,73%
Etanol	6,93%
Diazepam	13,41%

15

Tabla 8

[0046]

[Tabla 8]

[Tabla]	
(Formulación 8)	
Componentes	Proporción final de composición (% en peso)
Monoetil éter de dietilenglicol	40,61%
Laurato de metilo	8,46%
Metilpirrolidona	27,08%
Agua destilada	1,69%
Etanol	6,77%
Diazepam	15,39%

Ejemplo 3: Medición de la viscosidad

- 5 [0047] Se usó un viscosímetro capilar (viscosímetro de Cannon-Fenske) como el viscosímetro, y la viscosidad se midió a una temperatura constante de 40°C en un baño de agua utilizando el viscosímetro unido a un aparato de fijación. Se usó un tubo de succión para transferir la mezcla preparada en el Ejemplo 2 de acuerdo con el método del Ejemplo 1 a una línea de partida del viscosímetro. Luego, la mezcla se mantuvo durante aproximadamente 10 minutos para que pudiera caer a lo largo de un tubo capilar, y se midió el tiempo requerido para la caída de la mezcla. La viscosidad cinemática se calculó como se representa por la siguiente Ecuación 1. Aquí, una unidad de viscosidad se ha representado por mm²/segundo.

Ecuación 1

- 15 Viscosidad cinemática () = Constante del viscosímetro ($K=0,01547 \text{ mm}^2/\text{s}^2$) tiempo de elución (t)

Tabla 9

[0048]

[Tabla 9]

[Tabla]	
Resultados de medición de la viscosidad	
Formulaciones	mm ² / seg
Formulación 1	17,1
Formulación 2	14,5
Formulación 3	17,7
Formulación 4	15,5
Formulación 5	8,5
Formulación 6	2,93
Formulación 7	2,23
Formulación 8	1,97

Ejemplo 4: Evaluación del patrón de pulverización

- 25 [0049] Se mezcló una traza de un pigmento azul comestible con la mezcla de la formulación preparada 2, y la mezcla resultante se cargó en un pulverizador nasal (un sistema de doble dosis, Pfeiffer), y luego se pulverizó dos veces sobre un filtro blanco colocado a 3 centímetros del pulverizador nasal, por lo tanto para analizar un patrón de pulverización. Los resultados se muestran en la fig. 3 (Izquierda - Pulverización principal, Derecha - Pulverización secundaria).

30

[0050] El patrón de pulverización fue ovalado, lo cual es casi redondo, y las proporciones de ovalidad fueron de 1,25 en la pulverización principal (fotografía de la izquierda de la figura 3) y de 1,0 en la pulverización secundaria (fotografía de la derecha de la figura 3), representadas por una relación de diámetro máximo (D_{max}) a diámetro mínimo (D_{min}) del patrón de pulverización ovalado. Las regulaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para productos inhalados y nasales (Guidance for industry, Nasal spray and inhalation solution, suspension and spray drug products, chemistry, manufacturing, and controls documentation, 2002) recomiendan una proporción de ovalidad de 1,0 a 1,3. Por lo tanto, se confirmó que la composición farmacéutica anticonvulsiva transnasal según una forma de realización ejemplar de la presente invención muestra un ángulo de pulverización y una forma de pulverización deseables, de modo que se puede administrar eficazmente en una dosis terapéutica.

Ejemplo 5: prueba farmacocinética de la formulación nasal que contiene diazepam en conejos (prueba de biodisponibilidad)

[0051] Justo antes de este experimento, se pesaron conejos ($n=3$) y se inyectó una solución mixta que incluía 25 mg de ketamina y 4 mg de xilazina por vía intramuscular a los conejos por kilogramo (kg) para anestesiarse a los conejos, y se utilizó un catéter sujetado a cada conejo para extraer sangre de la arteria ótica de los conejos. Se realizó una inyección intravenosa administrando la solución mixta a los conejos a través de la arteria ótica de los conejos a una dosis de 1 mg/kg durante aproximadamente 20 segundos. Se usó una inyección de Melode (diazepam, 10 mg/2 mL, Dong Wha Pharm. Ind. Co. Ltd.) como inyección intravenosa. Con el fin de administrar por vía transnasal cada una de las formulaciones 1, 2, 3 y 7 preparadas en el Ejemplo 2 a una fosa nasal de cada conejo, se estableció una concentración de diazepam en las formulaciones 1, 2 y 3 en 8%, y se estableció su dosificación en 1,4 mg/kg. Además, una concentración de diazepam en la formulación 4 se estableció en un 10%, y su dosificación se estableció en 2,3 mg/kg. Luego, cada formulación se pulverizó a los conejos usando un sistema de pulverización nasal de Pfeiffer. Para las formulaciones preparadas en el Ejemplo 2, se disolvió diazepam al 8% en el caso de las formulaciones 2 y 3, y se disolvió diazepam al 10% en el caso de la formulación 4.

[0052] Se recogieron muestras de sangre (1 ml) de la arteria ótica de los conejos 0, 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos después de la inyección intravenosa y la administración transnasal de cada formulación. Cada una de las muestras de sangre se centrifugó para separar el plasma de conejo, que se almacenó a -20°C hasta su utilización para el análisis. Para analizar las muestras de plasma, cada una de las muestras de plasma (0,5 ml) se transfirió exactamente a un tubo de centrifuga de polipropileno de 1,5 ml. La mezcla se sometió a agitación vorticial durante 30 segundos y se centrifugó a una velocidad de rotación de 400 rpm durante 10 minutos. Se analizó una concentración del diazepam en la muestra de plasma usando LC-MS/MS. Se usó una solución mixta de acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% / agua desionizada (60/40, v/v) como fase móvil, se ajustó un caudal a 0,25 ml/min y Xterra®S C₁₈ (3,0 x 50 mm, 2,5 micrómetros, Waters, EE. UU.) como columna. La detección del máximo se realizó mediante un método de monitorización de reacción múltiple (MRM) usando una espectrometría de masas de triple cuadrupolo. La ionización se analizó en un modo positivo usando un método de ionización por electrospray (ESI), y la temperatura de la pulverización de iones se estableció en 500°C . Los iones moleculares protonados del diazepam y la sustancia estándar interna se controlaron en m/z 284,9 y 268,0, respectivamente, utilizando un método de MRM, y sus producciones se controlaron en m/z 154,1 y 155,0, respectivamente. Se calculó un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de 0 a 4 horas según el método trapezoidal lineal. Los resultados se enumeran en la siguiente Tabla 10 y se muestran en la FIG. 1.

Tabla 10

[0053]

[Tabla 10]

[Tabla]	
biodisponibilidad de las formulaciones de administración transnasal que contienen diazepam	
	Biodisponibilidad (F,%)
Formulación inyectable intravenosa	100%
Formulación 1	109%
Formulación 2	82%
Formulación 3	119%
Formulación 4	85%

Ejemplo 6: Prueba farmacocinética de formulación nasal que contiene lorazepam en conejos (prueba de biodisponibilidad)

[0054] Se disolvió lorazepam en lugar del diazepam en una solución de formulación 1, de modo que el lorazepam estaba presente en un contenido del 9%. Después, este experimento se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 5. En este caso, el lorazepam se ajustó a una concentración del 9% y se administró a una dosis de 1,6 mg/kg. Se usó una inyección de Ativan (4 mg / ml, Il Dong Pharm. Co., Ltd) como el lorazepam en la formulación inyectable intravenosa, y se administró a una dosis de 0,8 mg/kg. Cada muestra de plasma pretratada con acetonitrilo se cuantificó bajo las siguientes condiciones LC/MS/MS.

Se usó una solución mixta de acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% / agua desionizada (60/40, v/v) como fase móvil, se ajustó un caudal a 0,25 ml/min y Xterra®MS C₁₈ (3,0 x 50 mm, 2,5 micrómetros, Waters, EE. UU.) como columna. La detección del máximo se realizó mediante un método de monitorización de reacción múltiple (MRM) usando una espectrometría de masas de triple cuadrupolo. La ionización se analizó en un modo positivo usando un método de ionización por electrospray (ESI), y la temperatura de la pulverización de iones se estableció en 500 °C. Los iones moleculares protonados del diazepam y la sustancia patrón interna se controlaron en m/z 320,9 y 268,0, respectivamente, usando un método MRM, y sus iones producto se controlaron en m/z 275,0 y 155,0, respectivamente. Los resultados se enumeran en la siguiente Tabla 11 y se muestran en la FIG. 2.

Tabla 11

[0055]

[Tabla 11]

[Tabla]	
Biodisponibilidad de las formulaciones de administración transnasal que contienen lorazepam	
	Biodisponibilidad (F,%)
Formulación inyectable intravenosa	100%
Formulación 1- Lorazepam	33%

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica anticonvulsiva para administración transnasal, que comprende:

- un anticonvulsivo poco soluble como componente activo;
- monoetil éter de dietilenglicol; y
- éster de ácido graso seleccionado del grupo consistente en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20.

2. Composición farmacéutica anticonvulsiva para administración transnasal según la reivindicación 1, que comprende:

- de 45 a 60% en peso de monoetil éter de dietilenglicol; y
- al menos 30% en peso de éster de ácido graso seleccionado del grupo consistente en polioxilglicérido de caprilcaproilo, palmitato de isopropilo, polioxilglicérido de oeloilo, monolaurato de sorbitano 20, laurato de metilo, laurato de etilo, y polisorbato 20.

3. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 1 o 2, en la que el anticonvulsivo poco soluble es al menos uno seleccionado del grupo consistente en diazepam y lorazepam.

4. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 3, en la que el anticonvulsivo poco soluble está presente en un contenido del 1 al 20% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

5. Composición farmacéutica anticonvulsiva según la reivindicación 1, que comprende monoetil éter de dietilenglicol, éster de ácido graso, metilpirrolidona, agua y alcohol.

6. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, en la que el anticonvulsivo poco soluble es al menos uno seleccionado del grupo consistente en diazepam y lorazepam.

7. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, en la que el éster de ácido graso comprende laurato de metilo.

8. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, en la que el alcohol es etanol.

9. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, que comprende de 5 a 20% en peso de al menos un anticonvulsivo poco soluble seleccionado del grupo consistente en diazepam y lorazepam, de 40 a 60% en peso de monoetil éter de dietilenglicol, de 5 a 15% en peso de laurato de metilo, de 5 a 30% en peso de metilpirrolidona, de 1 a 5% en peso de agua, y de 5 a 10% en peso de etanol.

10. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica tiene una viscosidad cinemática de 10 mm²/seg o menos para la administración por pulverización transnasal.

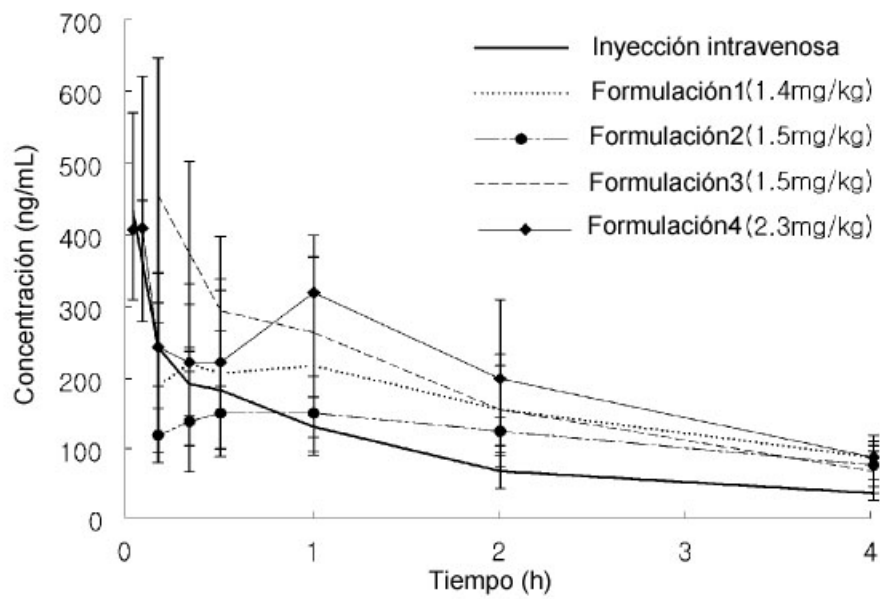
11. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 9, que comprende además de 5 a 25% en peso de monocaprilato de propilenglicol.

12. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 5, que comprende además dimetil isosorbida.

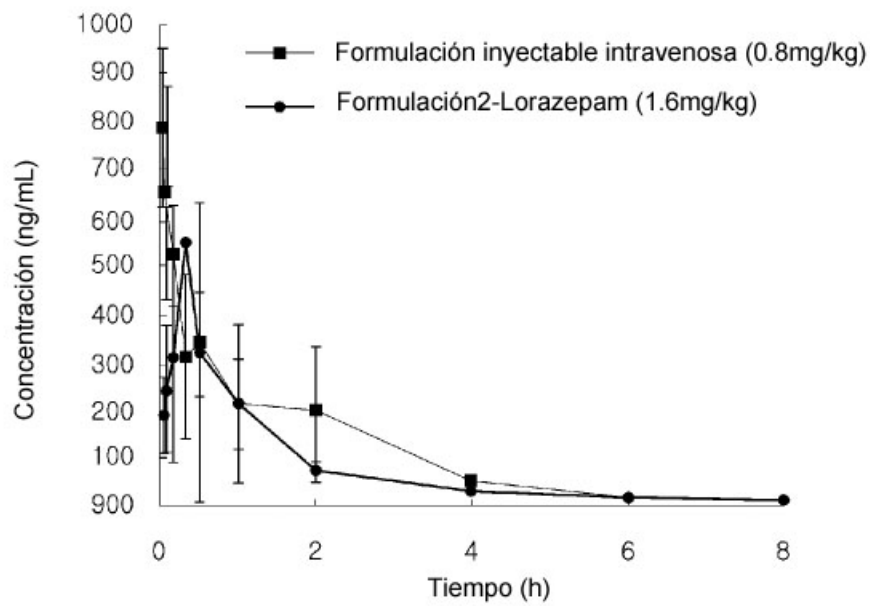
13. Composición farmacéutica anticonvulsiva de la reivindicación 12, en la que la dimetil isosorbida está presente en un contenido del 5 al 10% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

14. Composición farmacéutica anticonvulsiva de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar en un método para tratar las convulsiones, donde el uso comprende administrar por pulverización transnasal a pacientes que padecen las convulsiones una cantidad suficiente de la composición farmacéutica anticonvulsiva.

[Fig. 1]

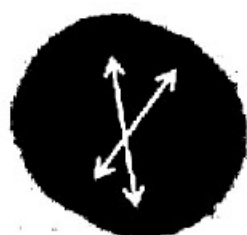


[Fig. 2]



[Fig. 3]

(Pulverización principal)



(Pulverización secundaria)

