

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 309**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/EP2014/061664**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195394**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14727848 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3003268**

54 Título: **Soluciones orales estables para API combinados**

30 Prioridad:

05.06.2013 EP 13170583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2018

73 Titular/es:

**PHARNEXT (100.0%)
11, rue des Peupliers
92130 Issy-les-Moulineaux, FR**

72 Inventor/es:

**COHEN, DANIEL;
CHUMAKOV, ILYA;
NABIROCHKIN, SERGUEI y
BERTRAND, VIVIANE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 309 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

Soluciones orales estables para API combinados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden baclofeno, sorbitol y naltrexona y los usos de las mismas.

Las nuevas composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso tales como, p. ej., la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, el dolor neuropático, el síndrome de abstinencia de drogas o alcohol o la enfermedad de Parkinson.

10 Se ha demostrado recientemente (documento WO2010/139627) que un tratamiento combinatorio oral, basado en la administración oral, como ingredientes activos, de baclofeno, sorbitol y naltrexona, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Como estos ingredientes farmacéuticos activos (API) se pueden usar en cantidades muy heterogéneas, existe la necesidad de una forma galénica que ofrezca una distribución homogénea de API en el medicamento, respetando los requisitos físico-químicos de cada medicamento para garantizar su estabilidad y, permitiendo que sean fácilmente tragados, fomentando, de ese modo, un buen cumplimiento.

15 El baclofeno es un relajante muscular que ha sido aprobado para tratar la espasticidad transitoria y que actualmente se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la dependencia del alcohol y la abstinencia alcohólica. Es un derivado del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y actúa como un agonista para los receptores GABA_B [1]. Se ha comercializado bajo diversas formas farmacéuticas como relajante muscular. Actualmente se comercializa en forma de tableta y solución (por ejemplo, Lioresal, 5 mg/5 ml) para la administración oral. También se han desarrollado formulaciones líquidas para infusión, así como cremas para la aplicación tópica junto con otros medicamentos relajantes musculares, antiinflamatorios y/o analgésicos. El baclofeno es conocido por ser poco soluble en soluciones acuosas y los ácidos o bases fuertes necesarios para aumentar la solubilidad del baclofeno a menudo son perjudiciales e incompatibles con los requisitos de seguridad del medicamento [2]. El tratamiento intratecal (como Lioresal intratecal, desarrollado por Novartis) es un tratamiento de elección en pacientes que no responden o no pueden tolerar la terapia oral [3]. Además, se cree que esta ruta es más eficiente que la vía oral en el tratamiento de eventos espásticos severos. A este respecto, también se han desarrollado varios fluidos cerebrospinales artificiales para la administración intratecal del baclofeno. El documento WO2008/157288 describe formulaciones líquidas para la concentración de baclofeno de 2 mg/ml a 10 mg/ml, que consisten en una solución compleja de iones fisiológicos multivalentes.

20 El sorbitol, o glucitol, es un azúcar-alcohol natural que se encuentra originalmente en algunas frutas y bayas. Se utiliza principalmente como un aditivo alimentario (E420), altamente soluble en agua y poco soluble en etanol, comúnmente utilizado como edulcorante, especialmente como sustituto del azúcar en alimentos dietéticos, aunque el dulzor del sorbitol es pobre (aproximadamente la mitad que la sacarosa) en comparación con otros sustitutos del azúcar como el esteviosido (aproximadamente 200 veces más que la sacarosa) [4]. El sorbitol también puede servir como agente humectante, controlador de la viscosidad, agente de carga y conservante. En este contexto, puede proporcionarse en su forma cristalina, en polvo o en solución, como una solución al 70% en peso. Debido a estas características y su alta estabilidad, se usa ampliamente en alimentos procesados, cosméticos y productos farmacéuticos. En Europa, el sorbitol también se comercializa como un medicamento laxante osmótico. La formulación rectal líquida se comercializa a una concentración de 4,465 g/5 ml. El sorbitol también se usa en soluciones de irrigación (por ejemplo, irrigación de sorbitol, 3,3 g/100 ml).

25 La naltrexona es un antagonista opioide de amplio espectro que se usa principalmente en el tratamiento de las dependencias del alcohol y de los opiáceos. Es una molécula pequeña capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Su sal de hidrocloreuro es la forma preferida y las formas farmacéuticas abarcan formas orales (por ejemplo, cápsulas, solución y microesferas poliméricas), formulaciones inyectables, así como implantes. La naltrexona principalmente reduce el consumo excesivo de alcohol y los comportamientos de deseo de consumo o [5] y actúa bloqueando los efectos de la heroína. Algunos estudios han demostrado que el cumplimiento está más relacionado con la población de pacientes que con la vía de administración (dispositivos de liberación sostenida implantados versus tabletas orales) [6-8]. Las soluciones orales para naltrexona se proporcionan a concentraciones que van de 1 a 5 mg por ml.

30 Existe una amplia variedad de formas de dosificación para administrar medicamentos o combinaciones de medicamentos. La elección de la forma galénica para un medicamento se rige por varios criterios que son, por ejemplo: las propiedades fisicoquímicas inherentes del API y los posibles problemas de compatibilidad entre los API mixtos y/o los excipientes, el metabolismo del API, la compatibilidad entre la condición del paciente y la vía de administración (por ejemplo, la capacidad del paciente para tragar), el impacto potencial de la forma de dosificación respecto al cumplimiento de los pacientes (palatabilidad, comodidad de uso), desarrollo y costos de producción (el medicamento debe ser lo más económico posible para el paciente) y requisitos de almacenamiento.

35 Las formas de dosificación oral más comunes son las tabletas, cápsulas y formulaciones líquidas.

Debido a la facilidad y conveniencia de su uso, las tabletas representan la principal forma de dosificación de la mayoría de los medicamentos. Son formas de dosificación sólidas que contienen API(s) y, la mayoría de las veces, excipiente(s) y/o vehículo(s) que se pueden moldear o comprimir para obtener comprimidos de diversos tamaños y formas.

- 5 Las cápsulas son otra forma de dosificación oral que consiste en una cubierta dentro de la cual se recubren lo(s) API(s), en forma de polvos o gránulos. Sin embargo, estos últimos pueden tener el inconveniente de ser difíciles de tragar, especialmente para niños, personas mayores o pacientes con alguna enfermedad relacionada con la deglución, especialmente cuando las cantidades de API requieren de un gran volumen.

- 10 Las suspensiones son formulaciones líquidas que comprenden partículas sólidas no solubles dispersas en un disolvente. Las suspensiones se pueden vender en formas líquidas, que deben agitarse bien antes de su uso para evitar la variabilidad en la dosificación. Alternativamente, se pueden dispensar en una forma sólida (dosis unitarias en polvo) para diluir con el uso. Las suspensiones también se usan en la preparación de tabletas que implican el uso de un excipiente portador que es sólido por debajo de una temperatura dada y líquido por encima de otra. Esto permite obtener comprimidos dentro de los cuales los ingredientes farmacéuticos activos se dispersen
15 homogéneamente.

- Las soluciones también son formulaciones líquidas dentro de las cuales las moléculas de API y otros compuestos, tales como excipientes, se dispersan típicamente homogéneamente en un disolvente. La diferencia con las suspensiones es la disolución completa del(los) API(s) en el vehículo. Los jarabes farmacéuticos son líquidos viscosos que comprenden una dosis mínima de sacarosa, tal como se define en la farmacopea, y al menos un API.
20 Cuando el juicio médico impide el uso de azúcares, la sacarosa es reemplazada por sustitutos del azúcar o edulcorantes artificiales mezclados con un espesante. Una preocupación con las soluciones es que los API son más susceptibles a la inestabilidad química que en las otras formas de dosificación. Además, las soluciones deben manejarse con cuidado para evitar posibles contaminaciones microbianas que puedan provocar la degradación de los API y/o causar la intoxicación del paciente.

- 25 Hasta la fecha, no existe una formulación que combine el baclofeno, el sorbitol y la naltrexona en un producto farmacéutico único, estable y compatible con el cumplimiento farmacológico. Como se indicó anteriormente, el baclofeno y la naltrexona se comercializan en formulaciones tanto líquidas como sólidas (p. ej. Lioresal, Antaxona). El sorbitol se comercializa como un polvo (Sorbitol Delalande, 5 g, Sanofi Aventis) que se utiliza como suspensión oral o en forma líquida para su inyección rectal (Microlax).

- 30 Por lo tanto, existe una importante necesidad de una formulación estable y homogénea, a pesar de las grandes diferencias entre las concentraciones de API, y que proporcione un adecuado cumplimiento de dichos medicamentos, adecuada para el tratamiento a largo plazo de la CMT, que es una enfermedad crónica invalidante huérfana.

Sumario de la invención

- 35 La invención se refiere a nuevas composiciones orales adecuadas para la administración de API combinados tales como el baclofeno, el sorbitol y la naltrexona, como se define en la reivindicación 1.

Las composiciones son estables a lo largo del tiempo y son particularmente aptas para la ingesta repetida en sujetos humanos.

- 40 Más particularmente, un objeto de la invención se basa en una composición farmacéutica que comprende, en forma de una solución:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona,
- un tampón de acetato o citrato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, preferiblemente entre 4,5 y 5,5, y
- opcionalmente, al menos un conservante y/o al menos un agente aromatizante.

- 45 Un objeto adicional de la invención se refiere a un método para preparar una composición, como se definió anteriormente, que comprende proporcionar baclofeno, sorbitol y naltrexona y mezclar dichos ingredientes activos en una solución en un tampón de citrato o acetato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7.

Las composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes o excipientes. Pueden formularse en cualquier dispositivo adecuado, como un tubo, matraz, dosis unitarias en plástico o vidrio, paquetes de barritas, ampollas, pipetas, etc.

- 50 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Otro objeto de la invención se basa en un método para tratar CMT en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una composición de la invención.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas en forma de soluciones líquidas que comprenden baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes farmacéuticos activos ("API"). Más específicamente, las soluciones líquidas de la invención comprenden los API, una solución tampón que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, siendo la solución tampón de citrato o acetato y, opcionalmente, al menos un conservante y/o al menos un agente aromatizante. Como se documenta, tales formulaciones líquidas permiten una combinación estable y homogénea de dichos al menos tres fármacos, incluso cuando se usan a concentraciones relativas muy diferentes, por ejemplo, de aproximadamente 8,6/300/1 (relación en peso, respectivamente), que favorecen el cumplimiento.

Definiciones

15 Dentro del contexto de esta invención, el término "solución" se refiere a una mezcla de una o más sustancias dispersas molecularmente (es decir, disueltas) en un medio o vehículo líquido de disolución. La solución es preferiblemente homogénea, en el sentido de que cada API se distribuye esencialmente de manera uniforme y se concentra en la solución. La solución líquida puede ser viscosa (como el jarabe) o no. Como ya se ha mencionado, una solución líquida difiere de una suspensión, que comprende partículas sólidas dispersas en una fase líquida en la que no son solubles.

20 Los términos "estable" y "estabilidad" significan que la evolución del producto con el tiempo y/o bajo condiciones ambientales específicas (es decir, temperatura, humedad, etc.) no tiene efectos significativos en su calidad, seguridad y/o eficacia para un período de tiempo dado. Puede medirse a través de la formación de productos de degradación (impurezas), variación del pH, apariencia, crecimiento microbiano y/o color como se ilustra en la sección experimental. Típicamente, las composiciones según la invención se consideran estables si al menos el 95% de la concentración inicial de cada una de las API se encuentra después de 4 semanas a 25°C, y/o si no se observa un cambio sustancial en la apariencia de la solución durante tal período de tiempo y bajo tales condiciones de temperatura. La estabilidad se evalúa más preferiblemente en condiciones de humedad relativa del 60%.

Composiciones

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de soluciones líquidas, adecuadas para la ingesta oral, que comprenden:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona,
- 30 - una solución tampón que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, preferiblemente una solución tampón de citrato o acetato, y
- opcionalmente, al menos un conservante y/o al menos un agente aromatizante.

35 Como se ejemplifica en la sección experimental, tales formulaciones líquidas favorecen la dispersión homogénea de los API, no son propensas a la contaminación microbiana y muestran una buena estabilidad para cada una de los API. De acuerdo con esto, la formulación de los tres ingredientes activos en una forma de dosificación única es de gran interés en el caso de que este medicamento, que se puede necesitar tomar toda la vida y para el cual es necesario un buen cumplimiento, sea, por lo tanto, necesario. En una realización particular, la forma de dosificación unitaria comprende 1, 1/2, 1/3 ó 1/4 de la dosis terapéutica diaria de la composición. En una realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende la mitad de la dosis terapéutica diaria de la composición.

40 Los ingredientes farmacéuticos activos

La invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden, como API, una combinación de al menos baclofeno, sorbitol y naltrexona. Los números CAS ilustrativos se proporcionan en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ingredientes farmacéuticos activos Número CAS

45	Baclofeno	63701-56-4, 1134-47-0
	Sorbitol	50-70-4
	Naltrexona	16676-29-2, 16590-41-3

50 En las composiciones de la invención, los API pueden estar en forma de compuestos químicos como se nombran específicamente o en forma de sales, hidratos, derivados, isómeros, racematos, conjugados y/o pro-fármacos aceptables de los mismos.

El término "sal" se refiere a una sal de adición de ácido o base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable y relativamente no tóxica de los API de la composición de la presente invención. La formación de sal farmacéutica consiste en emparejar una molécula farmacéutica ácida, básica o zwitteriónica con un contraión para crear una versión salina del fármaco. Se puede usar una amplia variedad de especies químicas en la reacción de neutralización. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen así las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido acético, ácido nítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, fosfórico ácido, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas en las que el compuesto funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o colina. La selección de sal es en la actualidad una operación estándar común en el proceso de desarrollo farmacéutico como lo muestran H. Stahl y C.G Wermuth en su manual [9].

El término "profármaco", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier derivado funcional (o precursores) de un API de la presente invención que, cuando se administra a un sistema biológico, genera dicho API como resultado de, por ejemplo, reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima(s), y / o reacción(es) química(s) metabólica(s). Los profármacos generalmente son inactivos o menos activos que el fármaco resultante y se pueden usar, por ejemplo, para mejorar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, dirigir el fármaco a un tejido específico, mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco y/o para reducir los efectos secundarios indeseables. Algunos de los grupos funcionales comunes, que son susceptibles de diseño de profármaco, incluyen, entre otros, grupos carboxílico, hidroxilo, amina, fosfato/fosfonato y carbonilo. Los profármacos producidos típicamente a través de la modificación de estos grupos incluyen, entre otros, ésteres, carbonatos, carbamatos, amidas y fosfatos. La orientación técnica específica para la selección de profármacos adecuados es de conocimiento general [10-13]. Además, la preparación de profármacos se puede realizar por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos que se pueden utilizar para sintetizar otros profármacos se describen en numerosas revisiones sobre el tema [11,14-18]. Por ejemplo, arbaclofeno placarbil, que figura en la base de datos ChemID plus Advance (sitio web: chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/), es un profármaco bien conocido de baclofeno [19,20] que podría usarse en lugar del propio baclofeno en las composiciones de la invención. Ejemplos específicos de otros profármacos de baclofeno se dan en Hanafi et al., 2011 [21], particularmente los ésteres de baclofeno y los carbamatos del éster de baclofeno. Se pueden encontrar otros profármacos de baclofeno en las siguientes solicitudes de patente: WO2010/102071, US2009197958, WO2009/096985, WO2009/061934, WO2008/086492, US2009216037, WO2005/066122, US2011021571, WO2003/077902 y WO2010/120370.

Los API particularmente preferidos son (RS) baclofeno, D-sorbitol y naltrexona HCl.

Tampón

Como se indica, las composiciones farmacéuticas de la invención combinan los API en un tampón adecuado. Los inventores han encontrado, de hecho, condiciones de tampón particulares que hacen posible combinarlos en una sola solución oral, tres API distintos en concentraciones muy diferentes, conservando, al mismo tiempo, la estabilidad y la seguridad de estos. Más particularmente, la invención muestra que un tampón adecuado debe tener un pH comprendido entre 4 y 7, más preferiblemente entre 4 y 6, incluso más preferiblemente entre 4,5 y 5,5. Además, los inventores han descubierto sorprendentemente que se puede obtener una buena estabilidad y una solución homogénea cuando los ingredientes se formulan en un tampón de acetato o citrato. Lo más notable es que tales formulaciones son menos propensas a la contaminación microbiana (como la contaminación bacteriana), incluso en ausencia de un conservante.

A este respecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución líquida, adecuada para la ingesta oral, que comprende:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona,
- una solución tampón de citrato o acetato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, y
- opcionalmente, un conservante y/o un agente aromatizante.

Como se ejemplifica en la sección experimental, las soluciones líquidas de la invención permiten mantener la estabilidad de los API de acuerdo con la orientación de las principales autoridades sanitarias nacionales. Las formulaciones líquidas de la invención permiten una dispersión homogénea de los API, no son propensas a la contaminación microbiana y muestran una buena estabilidad para cada uno de los API.

En una realización preferida, el tampón de acetato o citrato seleccionado tiene un pH de o está comprendido entre 4,5 y 5,5.

En una realización más preferida, el tampón de acetato o citrato seleccionado tiene un pH de aproximadamente 5,5.

- 5 Sorprendentemente, los resultados experimentales muestran que los tampones de acetato o citrato, en comparación con otros tampones (por ejemplo, fosfato) confieren una alta estabilidad, sin contaminación o con poca, y formulaciones líquidas altamente homogéneas de los tres API. Las composiciones de la invención, particularmente con tampón de acetato, son altamente estables y resistentes a la contaminación microbiana, incluso en ausencia de algún conservante. Más particularmente, los inventores también han observado que no es necesario ningún conservante para soluciones que comprenden tampón de acetato como vehículo para satisfacer las condiciones de estabilidad.
- A este respecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución líquida, adecuada para la ingesta oral, que comprende:
- 10 - baclofeno, sorbitol y naltrexona,
 - una solución tampón de acetato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, preferentemente entre 4,5 y 5,5, y
 - opcionalmente, un agente aromatizante.
- Típicamente, tal composición está desprovista de un conservante. Más preferiblemente, dicha composición está desprovista de un compuesto de parahidroxibenzoato (parabeno).
- 15 En consecuencia, en una realización particular, dicha composición es particularmente adecuada para uso en niños.
- En otra realización particular, dicha composición libre de parabeno se envasa en dosis unitarias. Dicha forma de dosificación unitaria comprende 1, 1/2, 1/3 ó 1/4 de la dosis terapéutica diaria de la composición. En una realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende la mitad de la dosis terapéutica diaria.
- 20 Los componentes de las composiciones se pueden usar a diferentes concentraciones o relaciones relativas, que pueden ser ajustadas por la persona experta.
- En una realización, el baclofeno y la naltrexona están presentes en una relación en peso relativa de baclofeno/naltrexona comprendida entre 2 y 20, preferiblemente entre 5 y 10 y más preferiblemente de aproximadamente 8,6.
- 25 En una realización preferida, el sorbitol y la naltrexona están presentes en una relación en peso relativa de sorbitol/naltrexona comprendida entre 100 y 500, preferiblemente comprendida entre 200 y 400, más preferiblemente de aproximadamente 300.
- En una realización preferida, baclofeno, sorbitol y naltrexona están presentes en la solución en una relación en peso relativa de baclofeno/sorbitol/naltrexona de $x/y/1$, estando x comprendida entre 2 y 20, preferiblemente entre 5 y 10 y más preferiblemente es aproximadamente 8,6, y estando y comprendida entre 100 y 500, preferiblemente comprendida entre 200 y 400, más preferiblemente es aproximadamente 300.
- 30 A este respecto, un objeto de la invención es una composición farmacéutica en forma de una solución que comprende baclofeno, sorbitol y naltrexona en una relación en peso relativa de baclofeno/sorbitol/naltrexona de $x/y/1$, estando x comprendida entre 2 y 20, preferiblemente entre 5 y 10 y más preferiblemente es aproximadamente 8,6, y estando y comprendida entre 100 y 500, preferiblemente comprendida entre 200 y 400, más preferiblemente es aproximadamente 300.
- 35 En otra realización, la naltrexona está presente en la solución a una concentración final comprendida entre 1 y 200 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente entre 10 y 100 $\mu\text{g/ml}$.
- En una realización particular, la concentración de naltrexona es aproximadamente 7 $\mu\text{g/ml}$.
- En otra realización particular, la concentración de naltrexona es aproximadamente 14 $\mu\text{g/ml}$.
- 40 Las composiciones basadas en tales dosis bajas (es decir, concentración de naltrexona igual a aproximadamente 7 o 14 $\mu\text{g/ml}$) son de particular interés para el uso pediátrico. Por lo tanto, en una realización particular, tales composiciones son particularmente adecuadas para la formulación pediátrica.
- En una realización preferida, la concentración de naltrexona es de aproximadamente 70 $\mu\text{g/ml}$.
- En otra realización preferida, la concentración de naltrexona es aproximadamente 140 $\mu\text{g/ml}$.
- 45 En una realización particular, la concentración del vehículo, p.ej. tampón de citrato o acetato, de las soluciones de acuerdo con la invención es 0,2 M.
- En una realización más particular, una solución según la invención está libre de cualquier compuesto de parabeno y comprende:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos en una relación de peso relativo de aproximadamente 8,6/300/1, respectivamente, y

- un tampón de acetato como vehículo a un pH de aproximadamente 5.5, y

- opcionalmente, un agente aromatizante.

- 5 Dichas composiciones son particularmente ventajosas ya que, a pesar de la falta de evidencia científica sobre cualquier toxicidad potencial de los parabenos, se prefieren las composiciones sin parabenos.

Conservantes

Dependiendo de la dosificación y/o el pH y/o la naturaleza del tampón, puede ser deseable añadir a la composición un conservante, para aumentar aún más la estabilidad del mismo.

- 10 Los conservantes se pueden seleccionar de conservantes farmacéuticamente aceptables como parabenos, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ascorbato de calcio, propionato de calcio, sorbato de calcio, ácido caprílico, dilauril tiodipropionato, ácido eritórbito, goma guayaco, glutatión, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, propionato de sodio, sorbato de sodio, sulfito de sodio, ácido sórbico, cloruro estannoso, dióxido de azufre, ácido tiodipropiónico y/o tocoferoles.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una solución que comprende:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos,

- un tampón de citrato o acetato con un pH de 4 y 7 o comprendido entre esto, preferiblemente un pH de 4,5 a 5,5 o comprendido entre esto, y

- 20 - al menos un conservante.

Más particularmente, la adición de al menos un compuesto de parabeno ha demostrado ser eficaz para impedir el crecimiento microbiano, que es particularmente ventajoso para una formulación oral líquida. El al menos un compuesto de parabeno puede elegirse entre bencilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, o cualquiera de sus sales. El metilparabeno sódico y el propilparabeno sódico son particularmente preferidos.

- 25

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una solución que comprende:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos,

- un tampón de citrato con un pH entre 4 y 7 o comprendido entre esto, preferiblemente un pH entre 4,5 a 5,5 o comprendido entre esto, y

- 30 - al menos un parabeno

En otra realización, la invención se refiere a una solución que comprende:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos,

- un tampón de acetato con un pH entre 4 y 7 o comprendido entre esto, preferentemente un pH entre 4,5 a 5,5 o comprendido entre esto, y

- 35 - al menos un parabeno

En una realización particular, el al menos un compuesto de parabeno es un metilparabeno y/o un propilparabeno. En una realización más particular, el al menos un compuesto de parabeno es metilparabeno de sodio y/o propilparabeno de sodio. El metilparabeno sódico y/o propilparabeno sódico pueden usarse en una concentración de aproximadamente 0,18% p/v y aproximadamente 0,02% p/v, respectivamente. Como se ejemplifica en la sección experimental, los inventores han encontrado soluciones estables en las que los API no son propensos a la degradación a concentraciones de parabeno muy inferiores a las dosis seguras según las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos, es decir, 166 mg/día para metilparabeno y 50 mg/día para propilparabeno [24]. Esto es de particular interés para su uso en niños o en tratamientos de por vida/crónicos.

- 40

Entonces, en una realización, las dosis de metilparabeno y propilparabeno son inferiores a 166 y 50 mg/día, respectivamente.

- 45

En una realización preferida, las dosis de metil y propil parabenos son inferiores a 80 y 25 mg/día, respectivamente.

En una realización más preferida, las dosis de metil- y propil-parabenos están entre aproximadamente 18 y 2 mg/día.

En una realización aún más preferida, las composiciones de la invención están libres de parabenos.

Agente aromatizante

5 En una realización particular, las composiciones de la invención contienen adicionalmente al menos un saborizante o agente aromatizante. Dichos agentes pueden enmascarar el sabor de los API y/u otros compuestos, como el tampón, y facilitar la ingesta oral. Los aromatizantes pueden extraerse de fuentes naturales, como aceites esenciales de flores, frutas o raíces, o sintetizarse artificialmente. Se puede usar una gran variedad de agentes aromatizantes farmacéuticamente aceptables. Los agentes aromatizantes preferidos no interfieren con la cuantificación de los API, y no alteran la estabilidad de las formulaciones de la invención. El aromatizante debe ajustarse en función de su capacidad para enmascarar el sabor desagradable. Los agentes aromatizantes se pueden seleccionar a partir de 10 aromatizantes farmacéuticamente aceptables tales como vainillina, acetato de isoamilo, acetaldehído, acetoína, ácido aconítico, anetol, benzaldehído, ácido N-butírico, D- o L-carvona cinamaldehído, citral, decanal, diacetilo, acetato de etilo, butirato de etilo, etil-vainillina, eugenol, geraniol, acetato de geranilo, glicerol tributirato limoneno, linalol, acetato de linalilo, ácido l-málico, antranilato de metilo, ácido 3-metil-3-fenilglicídico, éster etílico o piperonal. Los agentes aromatizantes preferidos son vainillina o acetato de isoamilo (aceite de plátano).

15 Una solución preferida según la invención comprende así:

- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos,
- un tampón de acetato o citrato como vehículo con un pH entre 4 y 7 o comprendido entre esto, y más preferiblemente entre 4,5 y 5,5 o comprendido entre esto,
- opcionalmente al menos un conservante, y
- 20 - un agente aromatizante, preferiblemente seleccionado de vainillina o acetato de isoamilo.

Cuando se usa tampón de acetato como vehículo, se prefiere particularmente el acetato de isoamilo. La concentración preferida para el acetato de isoamilo está entre 0,1 y 2,0 mg/ml, y más preferiblemente es aproximadamente 0,4 mg/ml.

En consecuencia, una solución más preferida de acuerdo con la invención comprende:

- 25 - baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos, preferiblemente en una relación en peso relativo de aproximadamente 8,6/300/1 respectivamente,
- tampón de acetato como un vehículo con un pH comprendido entre 4 y 7, preferiblemente entre 4,5 y 5,5, y
- acetato de isoamilo, preferiblemente a una concentración comprendida entre 0,1 y 2,0 mg/ml.

Los ejemplos específicos de composiciones de la invención se detallan en la tabla 2 a continuación.

30 Tabla 2

Ingredientes por 1 ml de composición	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6
D-sorbitol (mg)	4,2	4,2	21	21	42	42
Naltrexona HCl (mg)	0,014	0,014	0,07	0,07	0,14	0,14
RS baclofeno (mg)	0,12	0,12	0,6	0,6	1,2	1,2
Tampón acetato pH 5,5	hasta 1 mL					
metil parabeno sódico (mg)	1,8	-	1,8	-	1,8	-
propil parabeno sódico (mg)	0,2	-	0,2	-	0,2	-
Acetato de isoamilo (aceite de plátano) (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

Otros compuestos

35 Se pueden añadir otros compuestos que sean compatibles con las formulaciones farmacéuticas orales a la formulación de la invención cuando sean identificadas determinadas necesidades por los expertos en la técnica. Puede ser, por ejemplo, al menos otro fármaco compatible o suplemento dietético, otro excipiente compatible, como azúcar o edulcorante, agente colorante, antioxidante, modificador de la viscosidad, potenciador del sabor, codisolvente o conservante.

Por ejemplo, los edulcorantes o azúcares pueden elegirse entre: dextrosa, glicerina, manitol, estevia, aspartamo, sucralosa, neotamo, acesulfamo de potasio y/o sacarina. Dependiendo de la cantidad de azúcar añadida a la solución, se puede obtener un jarabe que podría considerarse como una formulación ventajosa en el caso en que la solución se formule específicamente para niños.

- 5 Ejemplos de agentes colorantes son: E 102 (Tartazina), E 103 (Crisoína S), E 104 (Amarillo de quinolina), E 105 (Amarillo sólido AB), E 110 (Amarillo anaranjado S, Amarillo crepúsculo FCF), E 111 (GGN Naranja), E 120 (Cochinilla, ácido carmínico), E 122 (Azorubin, Carmoisina), E 123 (Amaranto), E 124 (Cochinilla Rojo A, Ponceau 4 R), E 125 (Escarlata GN), E 126 (Ponceau 6 R), E 131 (azul patentado V), E 132 (indigotina indigo carmín), E 141 (complejos de cobre de clorofilas y clorofilinas), E 151 (Negro brillante BN, Negro PN), E 152 (Negro 7984), E 153 (Carbo medicinalis vegetalis (carbón de leña)), E 160 (a), (Alfa-, Beta-, Gamma-Caroteno), E 160 (b) (Bixina y Norbixin (Roucou, Annatto)), E 162 (rojo de remolacha, betanina), E 171 (dióxido de titanio), E 172 (Óxidos e hidróxidos de hierro) o E 181 (ácido tánico).

15 En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una de las composiciones anteriores, que comprende proporcionar baclofeno, sorbitol y naltrexona y mezclar dichos ingredientes activos en solución en un tampón de citrato o acetato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7. El método puede comprender además añadir a la solución uno o más agentes adicionales tales como, en particular, un conservante y/o un agente aromatizante. Las composiciones también pueden comprender además agentes activos adicionales.

Un método particular para preparar una composición de la invención comprende los pasos de:

i) preparar una solución al:

- 20 - dispensar aproximadamente el 20% del volumen final deseado de tampón acetato (por ejemplo, 0,17 M),
 - luego disolver metilparabeno de sodio y propilparabeno de sodio,
 - luego calentar a 45-55°C, preferiblemente alrededor de 50°C, con agitación hasta que se disuelva,
 - luego se enfría a aproximadamente 25-35°C, típicamente a aproximadamente 30°C;

ii) preparar otra solución al:

- 25 - dispensar aproximadamente el 70% del volumen final deseado de tampón de acetato (por ejemplo, 0,17 M),
 - luego agregar sorbitol, naltrexona y baclofeno,
 - luego mezclar hasta que se disuelva;

iii) mezclar las soluciones obtenidas en el paso i) y ii), preferiblemente bajo agitación suave durante 5 minutos,

30 iv) añadir un agente aromatizante (por ejemplo, sabor de plátano) a la solución obtenida en el paso iii) y mezclar hasta que se disuelva,

v) si es necesario, ajustar el pH a 5,4 – 5,6 con solución de NaOH al 50% p/p o ácido acético glacial (> 99,0%), y

vi) completar el volumen final con tampón acetato (por ejemplo, 0,17 M).

Otro método adecuado para preparar una composición de la invención comprende los pasos de:

i) dispensar aproximadamente el 90% de agua del tamaño total del lote requerido,

35 ii) añadir opcionalmente metilparabeno sódico y propilparabeno sódico, luego mezclar hasta disolver,

iii) añadir acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial, luego mezclar hasta disolver,

iv) agregar sorbitol, naltrexona y baclofeno,

v) agregar acetato de isoamilo, luego mezclar hasta que se disuelva,

40 vi) si es necesario, ajustar el pH a 5,4 – 5,6 con una solución de NaOH al 50% p/p o ácido acético glacial (> 99,0%), y

vii) completar el peso con agua.

45 La composición puede envasarse en cualquier dispositivo o recipiente adecuado, tal como un matraz, botella, recipiente de dosis unitaria de vidrio o plástico tal como un paquete de barras, tubo, ampolla, etc., típicamente en condiciones estériles. Más comúnmente, las formulaciones farmacéuticas de la invención se prescriben al paciente en "paquetes para el paciente" que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la

- administración de dosis unitarias medidas para su uso durante un período de tratamiento distinto en un único paquete, normalmente un paquete blíster. La inclusión de un prospecto ha mostrado que mejora el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente con las instrucciones del médico. Los paquetes para pacientes abarcan conjuntos de sobres o ampollas de una sola dosis que contienen la cantidad adecuada de la formulación líquida como se describe en este documento.
- 5 Alternativamente, se pueden suministrar en un recipiente más grande como una botella; luego, la invención también se refiere a un kit farmacéutico de partes que comprende una botella que contiene cualquier formulación líquida como se describe en este documento, un tapón y/o una pipeta o un sistema de pipeta y tapa, y opcionalmente instrucciones.
- 10 La botella puede estar hecha de cualquier material conveniente respecto a los requisitos de almacenamiento y uso, comprendiendo polímeros, metal y vidrio, etc. Es importante que el material de la botella no interfiera con los componentes de la formulación líquida como se describe en este documento. En una realización, está hecha de vidrio. Con el fin de proteger los API de la degradación inducida por la luz, una realización preferida comprende una botella de vidrio ámbar.
- 15 La capacidad de la botella se puede adaptar al volumen a administrar en el período durante el cual la formulación líquida, que se describe en la presente memoria, sea estable. Por ejemplo, una solución que es estable durante 10 días después de la abertura asociada a una administración de dos dosis de 5 ml por día puede almacenarse en una botella de aproximadamente 100 ml. El experto en la técnica adaptará fácilmente el volumen de la botella a lo necesario, como se sugirió anteriormente.
- 20 La pipeta está hecha de vidrio, plástico o cualquier material conveniente con el uso y el almacenamiento de las soluciones líquidas, como se describe en este documento. La pipeta puede graduarse para facilitar la administración de la solución líquida. En una realización, la pipeta es una pipeta graduada de 5 ml.
- La tapa (o cierre) es cualquier artículo para cerrar una abertura con una forma adecuada. Incluye, entre otros, cierres con seguridad infantil, cierres impermeables, tapas asociadas a pipetas, tapas sólidas, tapas de plástico o poliméricas. En una realización, la tapa se enrosca a la parte superior de la botella o se interbloquean con la parte superior de la botella.
- 25 Es posible que se requiera un elemento de sellado para la estanqueidad del sistema botella-tapa o la botella-pipeta-tapa o botella-pipeta o pipeta-tapa. Este elemento puede suministrarse por sí mismo y encajar mejor en el cuello de la botella, alrededor de la pipeta o en la tapa, o puede adaptarse previamente a la botella, la tapa o la pipeta.
- 30 La invención también se refiere a un kit de partes que comprende un paquete que contiene cuatro botellas de la formulación líquida como se describe en el presente documento y cuatro pipetas destinadas a eliminar la cantidad necesaria de la formulación líquida y/o instrucciones.
- En otro aspecto, la invención se refiere a un kit de partes que permite la preparación extemporánea de las soluciones de acuerdo con la invención.
- 35 En un aspecto preferido, la invención se refiere a un kit en partes que comprende varias dosis unitarias tales como ampollas, paquetes de barras, tubos, etc. Estas dosis unitarias son de particular interés para la administración repetida. Dicha forma de dosificación unitaria comprende 1, 1/2, 1/3 ó 1/4 de la dosis terapéutica diaria de la composición. En otra realización, la forma de dosificación unitaria comprende la mitad de la dosis terapéutica diaria de la composición.
- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse en sujetos mamíferos, particularmente humanos, para tratar cualquier enfermedad para la que esta combinación sea eficaz, particularmente enfermedades del sistema nervioso (p. ej., CMT (particularmente la CMT1A), dolor neuropático, síndrome de abstinencia de drogas o alcohol, y enfermedad de Parkinson). Son más particularmente adecuados para tratar CMT.
- 45 En consecuencia, en una realización, la invención también se refiere a una composición de la invención para su uso en el tratamiento de CMT.
- La invención también se refiere a un método para tratar enfermedades del sistema nervioso (p.ej. CMT, dolor neuropático, síndrome de abstinencia de drogas o alcohol, enfermedad de Parkinson, etc.) y, más particularmente, a un método para tratar CMT en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición de la invención.
- 50 Otros aspectos y ventajas de la invención se describirán en la siguiente sección experimental, que es ilustrativa de la invención.

Ejemplos

I. Solución como forma de dosificación

5 Se ha considerado el uso de una solución y una suspensión sólida en una formulación de cápsulas. Esta última forma de dosificación se basa en el uso de un excipiente portador que es sólido por debajo de 40°C, y que está en estado fundido a alrededor de 55°C. Por lo tanto, podría considerarse una forma de dosificación de elección para garantizar una dispersión homogénea de naltrexona (el principio activo presente en la cantidad más baja en la medicación). Se eligió como vehículo el D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (VETPGS) porque es un excipiente GRAS ampliamente utilizado y bien caracterizado.

10 La estabilidad de los compuestos en la solución o suspensión se evaluó midiendo la concentración restante de los API o la aparición de productos de degradación después de una semana a 25°C. Sorprendentemente, en la formulación semisólida, la concentración de baclofeno cayó alrededor del 14%, mientras que la impureza A (el principal producto de degradación del baclofeno) aumentó en un 75% durante una semana a 25°C, mostrando una degradación sustancial, dependiente de la temperatura y el tiempo, del baclofeno en la formulación semisólida, mientras que los API fueron estables en la solución. Los resultados se resumen en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Estabilidad de los compuestos		
Compuestos	Solución	Cápsula (semi-sólida)
Baclofeno	+	-
Sorbitol	+	+
Naltrexona	+	+
Propil-parabenos	+	N/A

15 +: características de estabilidad de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea Europea; -: las características de estabilidad no cumplen los requisitos de estabilidad de las especificaciones de la Farmacopea Europea; N/A: no disponible.

Estos resultados han sido confirmados por ensayos de estabilidad realizados durante una semana a 50°C, lo que se considera indicativo de la estabilidad a largo plazo de los compuestos de acuerdo con la guía farmacopea.

II. Preparación y propiedades fisicoquímicas de las soluciones de la invención

20 Las Tablas 4.A y 4.B a continuación muestran las composiciones en forma de soluciones que se han preparado (volumen ajustado a 100 ml con el tampón):

Tabla 4. A

		Número de composición												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sorbitol (% en p/p)		0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	2,1
Naltrexona (% en p/p)		7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	0,007
Baclofeno (% en p/p)		0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,06
Tampón acetato 0,2M		pH4,5	pH5	pH5,5	/	/	/	/	/	/	pH5	/	/	pH 5,5
Tampón fosfato*		/	/	/	pH4,5	pH5	pH5,5	/	/	/	/	pH5	/	/
Tampón citrato 0,2M		/	/	/	/	/	/	pH4,5	pH5	pH5,5	/	/	pH5	/
Metil-parabeno sódico (% en p/v)		/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil-parabeno sódico (% en p/v)		/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,02	0,02	0,02	0,02

* 0,01 M de dihidrógeno ortofosfato de potasio - 0,05 M de hidrógeno ortofosfato de di-sodio

% en p/p: masa en g por 100 g de la composición final

% en p/v: masa en g por 100 ml de la composición final

Tabla 4.B

	Número de composición	
	14	15
Sorbitol (% en p/p)	4,2	4,2
Naltrexona (% en p/p)	0,014	0,014
Baclofeno (% en p/p)	0,12	0,12
Tampón acetato 0,2M	pH 5,5	pH 5,0
Metil-parabeno sódico (% en p/v)	0,18	0,18
Propil-parabeno sódico (% en p/v)	0,02	0,02
Acetato de isoamilo (aroma de plátano) (% en p/v)	0,04	0,04

% en p/p: masa en g por 100 g de la composición final

% p/v: masa en g por 100 ml de la composición final

- 5 Se ensayó la estabilidad de estas composiciones en diversas condiciones. Como se muestra a continuación, las soluciones de la presente invención se han encontrado estables en una serie de pruebas. Por ejemplo, han permanecido claras y estables, sin precipitación ni degradación de los ingredientes activos (ver los resultados de estabilidad química, a continuación). Además, las soluciones se han sometido a condiciones alternas de refrigeración y temperatura ambiente, sin notar ningún cambio en la apariencia y estabilidad de la solución.
- 10 A. Estabilidad química/crecimiento microbiano
- Se ha probado la estabilidad de diferentes formulaciones: los cambios en términos de pH, apariencia y coloración se controlaron durante un mes a 5°C, 25°C y 40°C a intervalos de una semana (datos resumidos en la tabla 5.A). Ambas soluciones tamponadas con citrato y acetato fueron estables en términos de pH, coloración y apariencia (tabla 5A), soluciones tamponadas con fosfato también. La observación inicial del punto de tiempo de 1 semana confirma que el pH, el color y el aspecto de las soluciones n°14 y 15 fueron estables a 25°C, 40°C y un ciclo de temperaturas de 5 a 40°C durante 24 horas. Las soluciones n°14 y 15 además no eran propensas a cambios en los contenidos de baclofeno, naltrexona o sorbitol bajo cada condición investigada (tabla 5.B). La mejor estabilidad se observó con un tampón de acetato de pH 5,5. En términos de degradación API, las soluciones tamponadas con citrato y acetato fueron muy estables, incluso en ausencia de conservante. Las formulaciones tamponadas con fosfato se encontraron que fueron propensas a la contaminación microbiana; las soluciones tamponadas con citrato, aunque en menor medida, también lo hicieron en ausencia de un conservante (tabla 6).
- 15
- 20
- Con respecto a la estabilidad química de los API, se consideró que una formulación era estable cuando la concentración de API disminuía en menos del 5% después de 4 semanas a 25°C (tabla 5A). Las soluciones que comprenden tampón de acetato como vehículo (n°1-3) han mostrado la mejor estabilidad. Se observó una reducción en el contenido de baclofeno en las formulaciones usando tampón fosfato como vehículo, especialmente para la solución n°5 en la que se observa una caída del 40% (mostrada a la concentración inicial) en el contenido de baclofeno. Se observó una reducción en la concentración de naltrexona en la solución n°5 (tamponada con fosfato, pH 5,0). También se observó una reducción en la concentración de sorbitol en soluciones tamponadas con fosfato (n°4 y 6).
- 25
- 30 Parece, por lo tanto, que los tampones de acetato y citrato son los mejores vehículos en términos de estabilidad de las soluciones y de la estabilidad química de los API. Es digno de mención que las soluciones tamponadas con acetato no sean propensas a la contaminación microbiana (tabla 6).

Tabla 5.A

			Número de solución								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
pH, color, aspecto (5°C, 25°C, 40°C)			+++	+++	+++	+	+	+	++	++	++
Degradación API (4 semanas a 40°C)	Baclofeno (% nominal)	Inicial	95,5	98,1	97,5	93	89,3	98,7	97,5	98,4	97,9
		Recuperación	96,0	98,5	96,4	84,5	52,4	92,7	93,6	96,0	98,4
	Naltrexona (% nominal)	Inicial	94,0	95,9	97,1	84,3	82,9	N/A	91,8	91,1	N/A
		Recuperación	93,0	95,5	95,7	86,9	58,4	N/A	91,4	91,7	N/A
	Sorbitol (% nominal)	Inicial	95,2	99,0	97,1	95,7	95,7	91,9	97,1	98,1	97,1
		Recuperación	96,7	99,5	98,6	80,0	94,3	79,5	98,1	96,2	95,7

+++ , ++ y +: puntuación de satisfacción (en un orden decreciente)

N/A: no disponible

Tabla 5.B

Solución nº.	Resultados (mg/ml)					
	baclofeno		naltrexona		sorbitol	
	14	15	14	15	14	15
Inicial	1,18	1,20	0,132	0,134	41,5	41,2
25°C (1 semana)	1,19	1,18	0,130	0,132	41,2	41,2
40°C (1 semana)	1,19	1,19	0,131	0,133	41,9	41,6
5 - 40°C (ciclo de temperaturas en 1 semana)	1,20	1,18	0,131	0,131	42,0	41,5

5

Tabla 6

Temperatura de almacenamiento (4 semanas)	Contaminación microbiana								
	Número de solución								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5°C	no	no	no	+++	+++	+++	++	++	++
25°C	no	no	no	+++	+++	+++	++	++	++
40°C	no	no	no	+++	+++	+++	++	++	no

no: sin contaminación microbiana

++ y +++: contaminación microbiana media y alta, respectivamente

10 Se han probado varios conservantes (por ejemplo, propilenglicol o parabenos) para aumentar aún más la estabilidad, especialmente para las composiciones de citrato. Se ha encontrado que el uso de parabenos (metilparabeno sódico y propilparabeno sódico, tabla 7) conduce a soluciones a base de citrato resistentes a la contaminación microbiana. Por el contrario, las soluciones basadas en tampón de fosfato no pudieron estabilizarse ni evitar la contaminación microbiana, incluso en presencia de conservantes (tablas 6 y 7).

Tabla 7

Número de solución	2	5	8	10	11	12
Vehículo	acetato	fosfato	citrato	acetato	fosfato	citrato
Conservante(s)	ninguno			parabenos		
Contaminación microbiana	no	+++	++	no	++	no

no: sin contaminación microbiana

++ y +++: contaminación microbiana media y alta, respectivamente

B. Palatabilidad y cumplimiento

5 La palatabilidad es particularmente importante cuando se trata de medicamentos orales, y está directamente relacionada con el cumplimiento de los pacientes, especialmente cuando se trata de enfermedades crónicas. Un requisito previo para los agentes aromatizantes es no interferir con los API y, por lo tanto, no obstaculizar su estabilidad. Más específicamente, no deberían interferir con la calidad y los análisis cuantitativos de los API.

10 Varios aromatizantes han sido probados. Algunos de ellos finalmente se descartaron por interferir con los API y, por lo tanto, impidieron su posterior cuantificación. La vainillina y el acetato de isoamilo fueron probados por su palatabilidad. Brevemente, se colocó una sola gota de cada formulación probada en la lengua de los voluntarios. Luego se les pidió que clasificaran la palatabilidad de las soluciones de 0 (muy desagradable) a 10 (muy apetecible).

La solución que contiene acetato de isoamilo obtuvo la mejor puntuación.

C. Requisitos reglamentarios

15 Todos los medicamentos deben cumplir con la guía farmacopea que limita la concentración de impurezas en productos farmacéuticos. Los criterios requeridos están definidos por la ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano).

20 Se ha estudiado la estabilidad de la solución nº13; se ha colocado a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado de acuerdo con las especificaciones de ICH: la aparición de los productos de degradación de API y relacionados se ha evaluado durante 24 meses para soluciones almacenadas a 25°C/60% de humedad relativa (HR).

La impureza A, que es la lactama del ácido (RS)-4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico (tiempo de retención relativo (RRT, análisis de HPLC) 0,82-0,83), se sabe que se genera durante el proceso de síntesis del baclofeno y se sabe que aumenta durante el almacenamiento del fármaco como producto de degradación.

25 Las sustancias relacionadas con el sorbitol que se han buscado son manitol (RRT 1,21-1,23) e iditol (RRT 0,88-0,89).

Como se muestra en la tabla 8, las características del producto eran compatibles con las especificaciones reglamentarias.

Tabla 8

Prueba ICH	Resultados para 24 meses 25°C/60% HR
Estabilidad de sorbitol	
Cantidad de sorbitol [¶]	aprobada
Sustancias relacionadas con sorbitol [†]	aprobadas
Estabilidad del baclofeno	
Cantidad del baclofeno [¶]	aprobada
Impureza A [†]	aprobada
Estabilidad de la naltrexona	
Cantidad de naltrexona [¶]	aprobada
Sustancias relacionadas con la naltrexona [†]	Aprobadas

Prueba ICH	Resultados para 24 meses 25°C/60% HR
Otros	
Cantidad de parabenos [‡]	aprobada
Evaluación de pH (alarma: cambio de 0,2 unidades de pH o más)	aprobado
Calidad microbiana (alarma: cualquier crecimiento microbiano)	aprobado

‡ alarma: ± 5% (área total) desde el valor inicial; † alarma: crecimiento en 0,1% (área total) o más;

HR: Humedad relativa.

Después de una observación inicial de una semana, las soluciones 14 y 15 también pasaron los límites de especificación de productos farmacéuticos existentes. Las composiciones de la tabla 9 representan realizaciones particularmente ventajosas de la invención.

5

Tabla 9

Material	Formulación	
	(% p/v)	(% p/p)
Metil-parabeno sódico	0,180	0,176
Propil-parabeno sódico	0,020	0,020
D-sorbitol	4,200	4,101
Naltrexona HCl	0,014	0,014
Baclofeno (forma RS)	0,120	0,117
Aromatizante de acetato de isoamilo (plátano)	0,040	0,041
Tampón acetato pH 5,5	hasta 100	-
Trishidrato de acetato de sodio	-	2,221
Ácido acético glacial	-	0,241
Agua para inyección	-	93,070

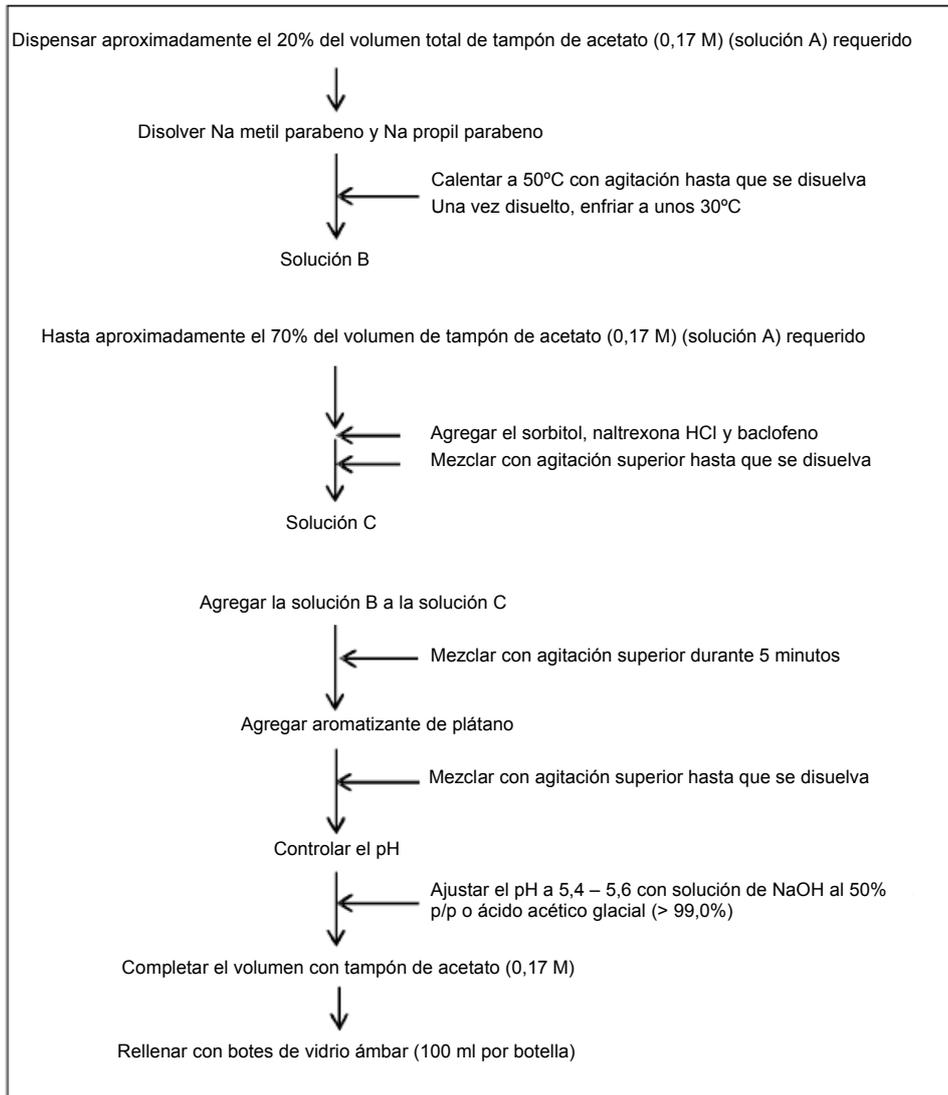
% en p/p: masa en g por 100 g de la composición final

% en p/v: masa en g por 100 ml de la composición final

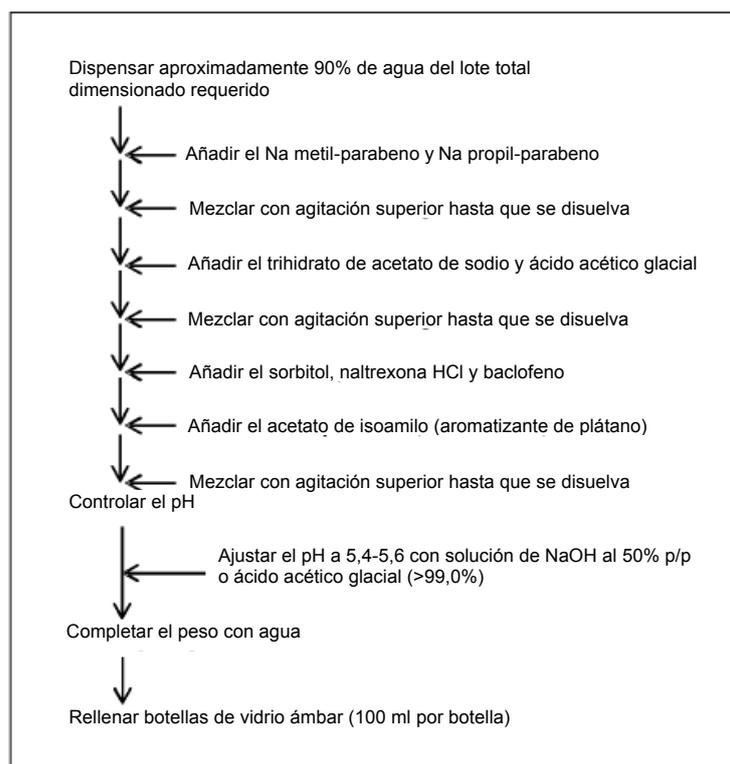
D. Preparación del producto

- 10 Se desarrollaron dos métodos mejorados para la preparación de las composiciones de la invención. Estos métodos se describen a continuación en dos diagramas.

El siguiente diagrama proporciona un primer método de fabricación de las composiciones de la invención.



5 El siguiente segundo diagrama proporciona otro método de la fabricación por lotes de las composiciones de la invención. Este método presenta la ventaja particular de comprender menos pasos, y además no necesita un paso de calentamiento inicial.



Las composiciones obtenidas con estos métodos responden a la necesidad apremiante de las formulaciones que combinan los API con altas diferencias en concentraciones en forma estable, opcionalmente sin parabenos, que pueden ser de particular interés para los niños y las personas obligadas a tomar medicamentos de por vida. El uso de botellas de vidrio con pipetas graduadas o paquetes de dosificación unitaria es de gran interés ya que mejora el cumplimiento del tratamiento en enfermedades invalidantes de por vida/crónicas como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Bibliografía

- 1 Gerber U & Gähwiler BH (1994) GABAB and adenosine receptors mediate enhancement of the K⁺ current, IAHP, by reducing adenylyl cyclase activity in rat CA3 hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 72, 2360-7.
- 2 Oka K, Yamamoto M, Nonaka T & Tomonaga M (1996) The significance of artificial cerebrospinal fluid as perfusate and endoneurosurgery. *Neurosurgery* 38, 733-6.
- 3 Avellino AM & Loeser JD (2000) Intrathecal baclofen for the treatment of intractable spasticity of spine or brain etiology. *Neuromodulation* 3, 75-81.
- 4 Keast RSJ, Canty TM & Breslin PAS (2004) Oral zinc sulfate solutions inhibit sweet taste perception. *Chem. Senses* 29, 513-21.
- 5 Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K & Finney JW (2013) Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 108, 275-293.
- 6 Friedmann PD, Mello D, Lonergan S, Bourgault C & O'Toole TP (2013) Aversion to injection limits acceptability of extended-release naltrexone among homeless, alcohol-dependent patients. *Subst. Abuse.* 34, 94-96.
- 7 Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D & Tait RJ (2009) Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 1108-1115.
- 8 Hulse GK & Basso MR (2000) The association between naltrexone compliance and daily supervision. *Drug Alcohol Rev.* 19, 41-48.
- 9 Stahl PH & Wermuth CG (2008) *Pharmaceutical Salts* Wiley.
- 10 Etmayer P, Amidon GL, Clement B & Testa B (2004) Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. *J. Med. Chem.* 47, 2393-404.

- 11 Beaumont K, Webster R, Gardner I & Dack K (2003) Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Curr. Drug Metab.* 4, 461-85.
- 12 Heimbach T, Oh DM, Li LY, Rodriguez-Hornedo N, Garcia G & Fleisher D (2003) Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs. *Int. J. Pharm.* 261, 81-92.
- 5 13 Steffansen B, Nielsen CU, Brodin B, Eriksson AH, Andersen R & Frokjaer S (2004) Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 3-16.
- 14 Stella VJ (2007) Prodrugs: challenges and rewards. (A. Press and Springer, eds.) Springer Singapore Pte. Limited, New-York.
- 15 Stella VJ (2004) Prodrugs as therapeutics. *Expert Opin. Ther. Pat.* 14, 277-280.
- 10 16 Stella VJ & Nti-Addae KW (2007) Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 677-94.
- 17 Higuchi T & Stella VJ (1975) Pro-drugs as Novel Drug Delivery System, ACS Sympos American Chemical Society, Washington, DC.
- 15 18 Roche EB (1977) Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs: a symposium, American P The Academy, Washington, DC.
- 19 La1 R, Sukbuntherng J, Tai EHL, Upadhyay S, Yao F, Warren MS, Luo W, Bu L, Nguyen S, Zamora J, Peng G, Dias T, Bao Y, Ludwikow M, Phan T, Scheuerman RA, Yan H, Gao M, Wu QQ, Annamalai T, Raillard SP, Koller K, Gallop MA & Cundy KC (2009) Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 330, 911-21.
- 20 20 Xu F, Peng G, Phan T, Dilip U, Chen JL, Chernov-Rogan T, Zhang X, Grindstaff K, Annamalai T, Koller K, Gallop MA & Wustrow DJ (2011) Discovery of a novel potent GABA(B) receptor agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 6582-5.
- 25 21 Hanafi R, Mosad S, Abouzid K, Niess R & Spahn-Langguth H (2011) Baclofen ester and carbamate prodrug candidates: a simultaneous chromatographic assay, resolution optimized with DryLab. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 56, 569-76.
- 22 Leach AR & Gillet VJ *An Introduction to Chemoinformatics* (Springer-Verlag New York Inc, ed.).
- 23 Rahman SA, Bashton M, Holliday GL, Schrader R & Thornton JM (2009) Small Molecule Subgraph Detector (SMSD) toolkit. *J. Cheminform.* 1, 12.
- 30 24 Committee for Medicinal Products for Human (2013) Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA /CHMP /SWP /272921 /2012.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en forma de una solución:
- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos,
 - un tampón de acetato o citrato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7, preferentemente entre 4,5 y 5,5, y
- 5 - opcionalmente, al menos un conservante y/o al menos un agente aromatizante.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el sorbitol y la naltrexona están presentes en una relación en peso relativa (sorbitol/naltrexona) comprendida entre 100 y 500, preferiblemente entre 200 y 400.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el baclofeno y la naltrexona están presentes en una relación en peso relativa (baclofeno/naltrexona) comprendida entre 2 y 20, preferiblemente entre 5 y 10.
- 10 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que baclofeno, sorbitol y naltrexona están presentes en la relación en peso relativa de aproximadamente 8,6/300/1.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el pH del tampón es aproximadamente 5,5.
- 15 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el al menos un agente aromatizante es acetato de isoamilo o vainillina.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el al menos un conservante es un parabeno.
- 20 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el al menos un conservante comprende metilparabeno y/o propilparabeno.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el metilparabeno y/o propilparabeno se usan en una concentración de aproximadamente 0,18% p/v y aproximadamente 0,02% p/v, respectivamente.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:
- baclofeno, sorbitol y naltrexona como ingredientes activos en una relación de peso relativo de aproximadamente 8,6/300/1,
 - un tampón de acetato que tiene un pH de aproximadamente 5,5,
 - aproximadamente 0,18% p/v de parahidroxibenzoato de metilo y 0,02% p/v de parahidroxibenzoato de propilo, y
 - aproximadamente 0,04% p/v de acetato de isoamilo.
- 25
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que está libre de parabeno y en la que el tampón es un tampón de acetato.
- 30 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un compuesto adicional seleccionado de antioxidante(s), emulsionante(s), modificador(es) de la viscosidad, edulcorante(s), potenciador(es) del sabor, agente(s) colorante(s), codisolvente(s) y/o solubilizador(es).
13. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en un sujeto.
- 35 14. Un recipiente que comprende una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
15. Un kit que comprende un recipiente de la reivindicación 14 y las instrucciones.
16. Un método para preparar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende proporcionar baclofeno, sorbitol y naltrexona y mezclar dichos ingredientes activos en solución en un tampón de citrato o acetato que tiene un pH comprendido entre 4 y 7.
- 40