



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 725**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03290092 .0**
86 Fecha de presentación : **14.01.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1438961**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

54 Título: **Composición bioequivalente de itraconazol dispersada en un polímero hidrófilo.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Cimex Pharma AG.**
Hauptstrasse 67
4102 Benningen/Basel, CH

72 Inventor/es: **Seth, Pawan**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 283 725 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 bioequivalente de itraconazol dispersada en un polímero hidrófilo.

5 Antecedentes de la invención

La invención se refiere a una composición de itraconazol que tiene una disolución bioequivalente, y a un procedimiento para prepararla.

10 Los compuestos farmacéuticos de baja solubilidad a menudo muestran el inconveniente de una disolución insuficiente en los fluidos gástricos que perjudica la obtención de una concentración plasmática suficiente para conseguir los efectos terapéuticos. Se han emprendido muchos trabajos para conseguir una concentración plasmática suficiente necesaria para alcanzar los efectos terapéuticos deseados.

15 La adición de un tensioactivo es un modo simple de potenciar la disolución. Permite elevar la humectabilidad de fármacos por lo demás poco humectables y por tanto aumentar el índice de disolución del fármaco. Esta técnica, aunque antigua, se ha mejorado en los últimos pasados años.

20 El documento EP-A-0330532 proporciona la co-micronización de un fármaco poco soluble (fenofibrato) con un tensioactivo (lauril sulfato sódico). El resultado es mejor que el obtenido con la mezcla pura de los componentes.

25 El documento WO-A-9831360 describe la granulación en lecho fluidizado en un soporte inerte de una suspensión de un fármaco, donde la suspensión está en una solución acuosa que comprende el polímero hidrófilo. El itraconazol se menciona como un posible fármaco al que puede aplicarse esta invención.

30 El documento EP-A-1 103 252 describe una preparación oral farmacéutica de itraconazol que comprende itraconazol (19-30% en peso), un polímero hidrófilo (25-60% en peso), un tensioactivo (1-15% en peso, preferiblemente 3-10% en peso) y un núcleo inerte (10-45% en peso).

35 Existe la necesidad de un itraconazol que fuese bioequivalente, en comparación con las composiciones comercializadas existentes tales como Sopranos[®], y que fuese más fácil de fabricar, en comparación con las composiciones existentes. Ninguno de los documentos anteriores muestra o sugiere la presente invención.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona una composición de itraconazol que comprende itraconazol dispersado en un polímero hidrófilo, y un tensioactivo que tiene una disolución a 30 minutos entre el 10 y el 40%, a 45 minutos entre el 25 y el 80%, a 60 minutos entre el 60 y el 95%, a 90 minutos al menos el 80%, medida usando el procedimiento de palas de tipo II a 100 rpm de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos, en un medio de disolución constituido por 1000 ml de HCl 0,1 N, en el que el tensioactivo representa entre el 0,1 y el 3% en peso.

De acuerdo con una realización, la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9.

45 De acuerdo con una realización, la composición comprende un vehículo inerte cubierto con al menos una capa que contiene dicho itraconazol dispersado en un polímero hidrófilo y un tensioactivo, en el que la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9.

Dicha proporción puede ser de 0,5 a 1,9, especialmente de 1 a 1,9.

50 La invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición de la invención que comprende las etapas de:

(i) preparar una solución de itraconazol y polímero, y un tensioactivo, en un disolvente orgánico, en el que la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9; y

55 (ii) aplicar dicha solución sobre un vehículo inerte.

Descripción detallada

60 La invención está diseñada para itraconazol. La composición de la invención generalmente comprende los ingredientes de acuerdo con las siguientes proporciones: itraconazol: entre el 6 y el 30% en peso; polímero: entre el 10 y el 60% en peso; tensioactivo: entre el 0,1 y el 3% en peso y vehículo inerte: entre el 20 y 80% en peso.

65 El inventor ha descubierto que, sorprendentemente, cuando el gránulo que se define a continuación se coloca en un medio acuoso, la disolución proporciona bioequivalencia, en comparación con formulaciones existentes, en el caso de que la proporción ponderal polímero:itraconazol sea inferior a 1,9 (preferiblemente igual a o inferior a 1,85, más preferiblemente igual a o inferior a 1,8).

ES 2 283 725 T3

Además, el inventor ha descubierto que la invención proporciona resultados sorprendentes, en comparación con técnicas de la técnica anterior, es decir, granulación en lecho fluidizado con una suspensión.

En el marco de esta invención, la expresión “vehículo inerte” significa cualquier excipiente, generalmente hidrófilo, farmacéuticamente inerte, cristalino o amorfo, en una forma particulada, que no conduce a una reacción química en las condiciones de funcionamiento empleadas, y que es preferiblemente soluble en un medio acuoso, notablemente en un medio ácido gástrico. Los ejemplos de dicho excipientes son derivados de azúcares, tales como lactosa, sacarosa, almidón hidrolizado (malto-dextrina), sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, etc. Preferiblemente, se usan esferoides inertes, tales como los descritos en “sugar spheres, US Pharmacopea XXV”. Estos esferoides inertes pueden obtenerse por muchos procedimientos, incluyendo extrusión de una pasta acuosa, seguido por esferonización. Estos están disponibles en Seppic, Francia o Werner, Alemania. También son adecuadas mezclas. El tamaño de partícula individual del vehículo hidrosoluble inerte puede ser, por ejemplo, entre 50 y 500 micrómetros, por ejemplo, entre 100 y 400 micrómetros.

Debe entenderse que la expresión “polímero hidrófilo” en la invención significa cualquier sustancia de elevado peso molecular (mayor, por ejemplo, de 300) que tiene suficiente afinidad por el agua para disolverse en la misma y formar un gel, permitiendo la obtención final de una película. Los ejemplos de dichos polímeros son polivinilpirrolidona, poli(alcohol vínfilico), hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, etc. o cualquier otro polímero formador de películas conocido en la técnica (tal como los polímeros descritos en “Handbook of Pharmaceutical excipients”, 2ª Ed., 1994, American Pharmaceutical Association, Washington, ISBN 0 91730 66 8, por Wade A., Weller P J.). También son adecuadas mezclas de polímeros.

El polímero hidrófilo preferido es HPMC. La HPMC usada en esta invención es, por ejemplo, tal que un 2% de la solución acuosa del polímero a 20°C tenga una viscosidad entre 0,5 y 50 cP, preferiblemente entre 2 y 25 cP.

El término “tensioactivo” es usado en su sentido convencional en esta invención. Cualquier tensioactivo es adecuado, sea anfótero, no iónico, catiónico o aniónico. Ejemplos de dichos tensioactivos son: lauril sulfato sódico, (polioxietileno) monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de sorbitán, dioctilsulfosuccinato sódico (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colesterol, aceite de ricino polioxietileno, glicéridos de ácidos grasos polioxietileno, poloxamer®, etc. También son adecuadas mezclas de tensioactivos. El tensioactivo preferido es el éster monoestearato de (polioxietileno) sorbitán.

Puede usarse un agente adicional, conocido en la técnica, junto con el fármaco y el polímero, aunque no se prefiere esto.

La composición de acuerdo con la invención se prepara por un nuevo procedimiento que comprende pulverizar una solución de itraconazol y un polímero hidrófilo y un tensioactivo, sobre los núcleos inertes.

El procedimiento de acuerdo con la invención consiste en usar el principio de granulación en lecho fluidizado, pero con materiales de partida específicos, para llegar a un perfil de disolución mejorado y por tanto, a una elevada biodisponibilidad. En particular, la invención emplea una solución de itraconazol en una solución de un polímero hidrófilo y un tensioactivo, en la que el disolvente es un disolvente orgánico. El disolvente solubilizará tanto el itraconazol como el polímero. Este disolvente puede ser un disolvente clorado, tal como cloruro de metileno (diclorometano aka), o un alcano, tal como hexano. Se prefiere el disolvente clorado. Puede mezclarse con un co-disolvente tal como un alcohol, por ejemplo, alcohol etílico o alcohol isopropílico. La cantidad del co-disolvente puede ser de hasta el 50% en volumen, preferiblemente de hasta el 40%, especialmente entre el 25 y el 40%.

La técnica de granulación en lecho fluidizado se usa ampliamente en la industria farmacéutica para preparar cápsulas o comprimidos. Convencionalmente, de acuerdo con la técnica anterior, se pone en suspensión un polvo o una mezcla de polvos (itraconazol + excipientes) en el lecho fluidizado en un granulador, y se pulveriza una solución que contiene un aglutinante y, opcionalmente, un tensioactivo, sobre este lecho para formar gránulos. La técnica de granulación en lecho fluidizado es bien conocida para los especialistas en la técnica y debe hacerse referencia a trabajos modelo tales como por ejemplo “Die Tablette”, por Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, páginas 211-212.

La invención, como se ha indicado, comprende pulverizar una solución en un disolvente orgánico de itraconazol con un polímero hidrófilo y un tensioactivo sobre un vehículo inerte. Después de la granulación, el gránulo formado está constituido por cristales de, por ejemplo, lactosa, que están aislados (o posiblemente aglomerados juntos por la solución de pulverización) y partículas de itraconazol y polímero que se adhieren a la superficie del cristal. El gránulo podría estar constituido de forma similar por cristales revestidos, que están aglomerados, o incluso por dicho aglomerado que ha recibido un revestimiento. El gránulo obtenido con el presente procedimiento puede definirse ampliamente como que comprende partículas de vehículo inerte, que están asiladas o aglomeradas juntas, y partículas de itraconazol en mezcla con un polímero hidrófilo, que se adhieren a la superficie de las partículas de vehículo.

El producto de partida significativo es la solución de itraconazol. Esta solución se prepara poniendo en solución el itraconazol en una solución que comprende el polímero hidrófilo y un tensioactivo, en solución en un disolvente orgánico. El tensioactivo se pone en solución en el disolvente (vaso de precipitados + agitador magnético o de veleta). A continuación, se dispersa el polímero hidrófilo (HPMC), con agitación, en la solución previamente obtenida. Aún con agitación, se dispersa el itraconazol en forma de una ducha fina en la solución anterior, para formar una solución.

ES 2 283 725 T3

El orden de estas etapas puede invertirse. En caso de que se use un co-disolvente, primero puede disolverse parte de los componentes (o solubilizarse de otro modo) en este co-disolvente antes de su mezcla con el disolvente.

5 La concentración de itraconazol en la solución es generalmente del 1 al 15% en peso, preferiblemente del 2 al 10%. La concentración de polímero hidrófilo en la solución es generalmente del 1 al 25% en peso, preferiblemente del 3 al 20%. La concentración de tensioactivo en la solución es del 0,1 al 3% en peso, preferiblemente por debajo del 2%. El contenido total de los componentes (incluyendo, aunque sin limitación, los tres anteriores) en la solución es del 3 al 20% en peso, preferiblemente del 5 al 15%.

10 Estudios adicionales han mostrado que es posible adaptar específicamente la cantidad de disolvente usado, para evitar al mismo tiempo problemas de adhesión debido a una concentración demasiado elevada (más del 20%) y un índice de pulverización excesivo debido a volúmenes demasiado grandes (más de 20 g/minuto/kg de partículas de vehículo).

15 Los gránulos obtenidos de este modo pueden, si se desea, proporcionarse con un revestimiento externo o comprimirse en comprimidos, o formar aglomerados. El revestimiento externo se aplica usando técnicas de revestimiento convencionales tales como revestimiento en un revestidor por lavado o en lecho fluidizado.

20 El gránulo puede estar disponible para el paciente en muchas formas, incluyendo en una cápsula dura o en forma de un comprimido. Cuando se administran en forma de una cápsula, los gránulos generalmente se mezclarán con un lubricante. Cuando se administran en forma de un comprimido, los gránulos generalmente se mezclarán con un disgregante y un lubricante. Los gránulos generalmente representarán del 50 al 90% del peso final de la composición farmacéutica (comprimido o cápsula).

25 Ejemplos de disgregantes son polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, almidón modificado o almidón sin modificar. Ejemplos de lubricantes son estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, behenato de glicerol y talco. También pueden usarse agentes potenciadores del flujo (tales como sílice coloidal). Los excipientes pueden ser uno cualquiera usado tradicionalmente en la técnica. Para más detalles acerca de estos excipientes, puede hacerse referencia a la descripción de "Handbook of pharmaceutical excipients", American
30 Pharmaceutical Association, 1994 ISBN 0 91730 66 8, por Wade A. y Weller P. Cuando se comprime el gránulo obtenido (se revista posteriormente o no) para formar comprimidos, esta etapa puede aplicarse usando cualquier técnica convencional que sea adecuada, por ejemplo, usando un equipo de compresión alternante o rotativo.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

40 Se preparan las siguientes formulaciones, en las que el Ej. 1A es la técnica de la técnica anterior (suspensión) mientras que el Ej. 1B es de acuerdo con la invención.

Compuesto	Cantidad (g)	
	Ej. 1A	Ej. 1B
Itraconazol	100	100
HPMC	160	180
Monoestearato de sorbitán	0	5
Lauril sulfato sódico	5	0
Esferas de azúcar de malla 20-25	196,75	195
Cloruro de metileno	-	1647
Alcohol etílico	-	910
Agua	937	-

65 El tensioactivo se disuelve en agua (Ej. 1A) o alcohol (Ej. 1B). Se suspende el itraconazol en agua (Ej. 1A) o se disuelve en cloruro de metileno (Ej. 1B). Se disuelve la HPMC en agua (Ej. 1A) o alcohol (Ej. 1B). Se pulveriza la suspensión (Ej. 1A) o solución (Ej. 1B) sobre las esferas de azúcar en un granulador de lecho fluidizado (Glatt® GPCG1), equipado con un sistema de inyección inferior (Wurster®). Se usan los siguientes parámetros.

ES 2 283 725 T3

Temperatura de Entrada (°C)	45-48°C
Temperatura del Producto (°C)	40-45°C
Volumen de Aire (m ³ /h)	100-130
Presión de Atomización (bar)	2,5-3,0
Diámetro de Boquilla (mm)	1,0
Velocidad de Bombeo (g/min)	8-13

Se realizan ensayos de disolución, en un aparato de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos, XXIV, palas de tipo II, a 100 rpm, en un medio de disolución constituido por 1000 ml de HCl 0,1 N.

Los resultados (expresados en fracción disuelta en %) son los siguientes.

Tiempo (min)	0	15	30	45	60	90
1A	0	10	15	15	15	15
1B	0	5	29	72	87	91

Los resultados muestran claramente que la liberación en el caso de la invención es bastante diferente de la técnica anterior.

Ejemplo 2

Se prepara la siguiente formulación.

Compuesto	Cantidad (g)
Itraconazol	100
HPMC	185
Monoestearato de sorbitán	5
Esferas de azúcar de malla 20-25	195
Cloruro de metileno	1650
Alcohol etílico	900

Se disuelve el tensioactivo en alcohol en agitación moderada. Después se añaden la HPMC y el itraconazol al alcohol. Después se añade gradualmente el cloruro de metileno, provocando la solubilización del itraconazol y la HPMC. La solución resultante se filtra en una malla (malla 100). Después se pulveriza sobre esferas de azúcar en un granulador de lecho fluidizado (Glatt® GPCG1), equipado con un sistema de inyección superior (Top Spray®). Se usan los siguientes parámetros.

Temperatura de Entrada (°C)	45-48°C
Temperatura del Producto (°C)	40-45°C
Volumen de Aire (m ³ /h)	100-130
Presión de Atomización (bar)	2,5-3,0
Diámetro de Boquilla (mm)	1,0
Velocidad de Bombeo (g/min)	8-13

ES 2 283 725 T3

Los gránulos resultantes se cargan en cápsulas duras (junto con 15 g de sílice como carga). Estas cápsulas después se someten a un ensayo de disolución idéntico al ejemplo 1.

Los resultados (expresados en fracción disuelta en %) son los siguientes.

Tiempo (min)	0	15	30	45	60	90
	0	5	17	39	74	97

Los resultados muestran claramente que la liberación en el caso de la invención la hace bioequivalente al producto Soprano[®] existente.

ES 2 283 725 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de itraconazol que comprende itraconazol dispersado en un polímero hidrófilo, y un tensioactivo, que tiene una disolución a 30 minutos entre el 10 y el 40%, a 45 minutos entre el 25 y el 80%, a 60 minutos entre el 60 y el 95%, a 90 minutos al menos el 80%, medida usando el procedimiento de palas de tipo II a 100 rpm de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos, en un medio de disolución constituido por 1000 ml de HCl 0,1 N y en la que el tensioactivo representa entre el 0,1 y el 3% en peso.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9.
3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, que comprende un vehículo inerte cubierto con al menos una capa que contiene dicho itraconazol dispersado en un polímero hidrófilo y un tensioactivo, en la que la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9.
- 15 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero hidrófilo se elige en el grupo constituido por polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina y mezclas de los mismos.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, en la que el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo está presente junto con el polímero hidrófilo.
- 25 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el tensioactivo es lauril sulfato sódico; (polioxietilen) monooleato, monolaurato, monopalmitato o monoestearato de sorbitán; dioctilsulfosuccinato sódico, lecitina; alcohol estearílico; alcohol cetosteárico; colesterol; aceite de ricino polioxietileno; glicérido de ácido graso polioxietileno; poloxámero o una mezcla de los mismos.
- 30 8. La composición de la reivindicación 7, en la que el tensioactivo es (polioxietilen) monoestearato de sorbitán.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el itraconazol representa entre el 6 y el 30% en peso.
- 35 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el polímero representa entre el 10 y el 60% en peso.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la que el vehículo inerte es una esfera de azúcar inerte.
- 40 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en la que el vehículo inerte tiene un tamaño de partícula entre 50 y 500 micrómetros.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, en la que el vehículo inerte representa entre el 20 y el 80% en peso.
- 45 14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en una cápsula.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 comprimida en un comprimido.
- 50 16. Un procedimiento para preparar una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende las etapas de:
- 55 (i) preparar una solución de itraconazol y polímero, y un tensioactivo en un disolvente orgánico, en la que la proporción ponderal polímero:itraconazol es inferior a 1,9; y
- (ii) aplicar dicha solución sobre un vehículo inerte.
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la etapa (ii) comprende granulación en lecho fluidizado.
- 60 18. El procedimiento de la reivindicación 16 ó 17 en el que en la etapa (i) el disolvente es un disolvente clorado, opcionalmente en mezcla con un alcohol.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el disolvente es cloruro de metileno, opcionalmente en mezcla con un alcohol.
- 65