



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 735**

51 Int. Cl.:
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97918146 .8**
96 Fecha de presentación : **21.04.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **0936913**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.1999**

54 Título: **Preparación farmacéutica oral que contiene ibandronato.**

30 Prioridad: **20.04.1996 DE 196 15 812**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, DE

72 Inventor/es: **Möckel, Jörn;**
Gabel, Rolf-Dieter y
Woog, Heinrich

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 313 735 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

Preparación farmacéutica oral que contiene ibandronato.

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de ibandronato o a sus sales farmacéuticamente tolerables para la aplicación oral según la reivindicación 1.

10 La sustancia activa ácido ibandronaico (ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil)aminopropil-1,1-difosfónico) o respectivamente sus sales (ibandronatos), pertenecen a la clase de los ácidos difosfónicos, los cuales, en particular, son de interés en el tratamiento de enfermedades de los huesos y determinados trastornos del metabolismo del calcio como p. ej. la hipercalcemia, la osteoporosis, la osteolisis tumorigena o la enfermedad de Paget. En el tratamiento de las enfermedades mencionadas, estas sustancias activas deben ser administradas frecuentemente y durante un período prolongado de tiempo y por lo tanto, el objetivo debe ser especialmente la aplicación oral además de la aplicación intravenosa puesto que la misma goza de una mayor aceptación por parte de la mayoría de pacientes.

15 Fundamentalmente, sin embargo, el tratamiento oral es dificultado en general por los problemas bien conocidos de la tolerabilidad de los ácidos difosfónicos. Los ácidos difosfónicos o sus sales fisiológicamente seguras, y particularmente los ácidos aminodifosfónicos ocasionan irritaciones del tracto gastrointestinal superior (Fleisch H., Bifosfonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993, pp. 126-131). Lo mismo sucede con los difosfonatos, los cuales también son ingeridos a dosificaciones relativamente bajas, por ejemplo, de menos de 50 mg por forma de administración única. El documento WO 93/09785 puntualiza que la sustancia activa risedronato ([1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden] bisfosfonato), por ejemplo, puede ocasionar erosiones y ulceraciones en las secciones superiores del tracto digestivo. Diferentes referencias de la literatura aluden a la intolerabilidad gastrointestinal de las sustancias activas, pamidronato (Dodwell D. *et al.*, Biochemical Effects, Antitumor Activity and Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pamidronato (APD) in the Treatment of Skeletal Breast Cancer (“Efectos bioquímicos, actividad antitumoral y farmacocinética del pamidronato oral e intravenoso (APD) en el tratamiento del cáncer del esqueleto del tórax”), Br. J. Cancer 62, 496 (1990)), y tulodronato (Reginster J.Y., Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Oral Tiludronate (Tablet) in the Treatment of Paget’s Disease (“Eficacia y Tolerabilidad de una nueva formulación de tiludronato oral (comprimido) en el tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso”), J. Bone Miner. Res. 9, 615-619 (1994)). Además, sabe también que pueden ocurrir trastornos de la motilidad cuando se tragan comprimidos o respectivamente cuando los comprimidos que van a ser ingeridos quedan atragantados debido a especiales particularidades anatómicas del esófago (tubo de alimentación). Esto también puede ocasionar una odinofagia o también estenosis esofágicas. Frecuentemente este es el caso de los pacientes ancianos o de pacientes que, debido a su enfermedad, se ven obligados a tomar las tabletas predominantemente en posición tendida.

35 En consecuencia, para resolver estos problemas, la técnica demanda que fundamentalmente, las formas de administración disponibles oralmente sean recubiertas con una película resistente al jugo gástrico de modo que la sustancia activa sea liberada solamente después del paso a través del estómago y por consiguiente, se eviten las irritaciones del estómago y del esófago. Por ejemplo, el documento WO 95/08331 describe formas de administración por medio de las cuales es posible reducir el potencial irritante del alendronato y otros difosfonatos en la aplicación oral.

40 Debido a la intolerabilidad oral descrita de los difosfonatos, ha existido una búsqueda de formas de administración más tolerables para una serie de estas sustancias activas. A este respecto, se han desarrollado en particular, formas de administración oral recubiertas con recubrimientos resistentes al jugo gástrico. Tales recubrimientos son el medio de elección para la protección de las secciones superiores del tracto gastrointestinal, particularmente el esófago o el estómago, de las sustancias activas intolerables. Estos recubrimientos resistentes a los jugos gástricos sobre las formas de administración oral sólida se disuelven solamente a valores de pH elevados aproximadamente a partir de 5,5, de modo que en un medio gástrico ácido, que esté a un valor de pH muy por debajo de 5,5, ninguna sustancia activa será liberada de la forma de administración y por consiguiente, el estómago está protegido de las irritaciones provocadas por la sustancia activa. Como ninguna sustancia activa es liberada en el estómago, es posible al mismo tiempo prevenir la esofagitis u otras irritaciones del esófago provocadas por el reflujo de los contenidos gástricos que contienen la sustancia activa. Como consecuencia, el documento DE 59 005 517 (EP 421.921) describe una forma de administración oral resistente a los jugos gástricos para el pamidronato, la cual es adecuada para la reducción del riesgo de ulceraciones gástricas. Además, WO 93/09785 ilustra tal forma de administración para el risedronato, el documento WO 95/08331 para el alendronato y otros difosfonatos.

55 Las posibles ventajas de las formas de administración resistentes a los jugos gástricos, quedan relativizadas por varias desventajas. Así por ejemplo, la resorción de estas formas de administración puede ser reducida cuando se compara con las formas que se liberan de un modo rápido independiente del pH, o bien la resorción es de una variabilidad sustancialmente mayor cuando se compara con las formas convencionales, con lo cual se perjudica la seguridad terapéutica o es problemática. Por lo tanto, existe la necesidad de una forma de administración alternativa para esta clase de sustancias activas, para solventar las desventajas de las formas resistentes al jugo gástrico y que a la vez, sean capaces de proporcionar una protección suficiente frente a estos aminobisfosfonatos que tienen efectos agresivos sobre la mucosa gástrica.

65 Sorprendentemente, se ha encontrado que la tolerabilidad oral mejorada en el caso de la sustancia activa ibandronato se logra ya cuando las formas de administración perorales están recubiertas con una capa de un adyuvante o una película, de tal modo que la sustancia activa se disuelva dentro de un período de tiempo breve y correspondiente se

ES 2 313 735 T3

logren concentraciones locales elevadas de la sustancia activa en el estómago. La película que se disuelve durante el contacto con el jugo digestivo es preferentemente un recubrimiento que se disuelve independientemente del pH. La aplicación de este adyuvante puede efectuarse utilizando métodos habituales en la tecnología farmacéutica. Aunque este recubrimiento no inhibe la disolución del ibandronato en el estómago, no se observó sorprendentemente ningún efecto lateral significativo en estudios clínicos utilizando el ibandronato aún a dosificaciones elevadas. A pesar del hecho de que las formas de administración están recubiertas con una película la cual libera rápidamente la sustancia activa, no aparecieron irritaciones en el esófago al tragar los comprimidos ni ninguna esofagitis. Esto es particularmente ventajoso puesto que las formas de administración de la invención también son bien toleradas por los pacientes que están tendidos en la cama.

De acuerdo con la invención, se preparan comprimidos de ibandronato recubiertos con una película, que constan de un núcleo que contiene la sustancia activa, el cual está recubierto con un recubrimiento adyuvante libre de sustancia activa, el cual en contacto con el jugo gástrico o bien se disuelve independientemente del valor del pH o bien es liberado de la formulación oral sólida. De esta manera, se asegura la desintegración relativamente breve de la forma del fármaco y la liberación de la sustancia activa dentro de un período breve de tiempo, por lo cual se logran concentraciones locales elevadas de la sustancia activa. El recubrimiento puede ser aplicado utilizando métodos tales como el recubrimiento de una película. La liberación de la sustancia activa a partir de los correspondientes comprimidos sólidos recubiertos tiene lugar más rápidamente cuando se compara con las formas de administración resistentes al jugo gástrico. De acuerdo con la invención, al menos el 30% de la dosis contenida de ibandronato, con más preferencia por lo menos el 75% y, con particular preferencia por lo menos aproximadamente el 85%, el liberado rápida e independientemente del valor de pH dentro del intervalo de pH fisiológico. Preferentemente, el período de tiempo requerido para lograr estos porcentajes de liberación es menor de 2 horas, con más preferencia menor de 1 hora, y con particular preferencia aproximadamente de 1-30 minutos. Se prefiere particularmente que la liberación sea de aproximadamente el 80-90% dentro de un período de tiempo de hasta 15 minutos. Convenientemente, la liberación de la sustancia activa se determina en el marco de un experimento *in vitro*, de acuerdo con procedimientos estandarizados generalmente conocidos.

Sorprendentemente, la liberación rápida de la sustancia activa no conduce a efectos laterales indeseables conocidos usualmente para los ácidos difosfónicos como se describió anteriormente, a pesar de las concentraciones locales elevadas de la sustancia activa (es decir, a pesar del elevado gradiente de sustancia activa) generadas por medio de esto en el estómago. En lugar de esto, se encontró que a pesar de la liberación rápida de la sustancia activa, se evita el problema de la presentación de trastornos gastrointestinales de manera completamente sorprendente. Además, se ha observado que entre los pacientes tratados con tales formas de administración de liberación rápida del ibandronato, existieron significativamente menos casos de náusea, vómito, dolor o diarrea de los que se observaron de otra manera cuando se administran aminobisfosfonatos.

Los recubrimientos para la liberación rápida de la sustancia activa en el sentido de la presente invención, pueden ser aplicados a los comprimidos. Estos comprimidos recubiertos con una película consisten en mezclas de sustancias activas con auxiliares farmacéuticos o de sustancias activas puras. El recubrimiento puede ser efectuado utilizando varios métodos comunes en farmacia. Métodos adecuados utilizan instalaciones de recubrimiento de comprimidos.

Como agentes formadores de película, entran en cuestión los polímeros farmacéuticamente habituales o fisiológicamente seguros. Los agentes para la formación de la película derivan, por ejemplo, de los grupos de derivados de celulosa, las dextrinas, los almidones y los derivados del almidón, los polímeros a base de otros hidratos de carbono y los derivados de los mismos, las gomas naturales tales como la goma arábiga, xantanos, alginatos; ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polivinil-pirrolidona, polimetacrilatos y derivados de los mismos (Eudragit®), quitosán y derivados de los mismos, goma laca y derivados de los mismos. Además de estos agentes formadores de la película, las sustancias de la clase de sustancia de las ceras y las sustancias grasas, pueden ser utilizadas para producir los recubrimientos.

En el caso de los derivados de la celulosa en consideración, los derivados de alquil- o hidroxialquilcelulosa solubles, tales como p. ej. la metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, o carboximetil-celulosa de sodio. Según la invención, se emplea la metilhidroxipropilcelulosa. Como formadores de película a base de celulosa pueden emplearse los derivados de celulosa adecuados habituales para fines farmacéuticos, con grados variables de sustitución y/o pesos moleculares variables que corresponden a grados de viscosidad variables de la solución acuosa.

En un principio, la totalidad de los agentes formadores de película pueden ser empleados, solos así como también en mezclas de dos o más agentes formadores de película.

Si se requiere, las películas pueden contener adyuvantes adicionales tales como plastificantes, agentes formadores de poros, agentes de carga, colorantes, pigmentos, agentes antiespumantes, agentes antipegajosidad, y semejantes.

A continuación, la invención se aclara mediante ejemplos de ejecución, los cuales no pretenden ser limitantes.

La sustancia activa ibandronato es empleada en cantidades de 10 a 50 mg por unidad de dosificación única. Preferentemente, la dosificación es de 10 mg, 20 mg o 50 mg.

ES 2 313 735 T3

Ejemplo 1

Núcleo que contiene ibandronato:

5	Dosis de ibandronato (mg) en el núcleo de la tableta de 200 mg:	10,0	20,0	50,0
10	Recubrimiento libre de ibandronato (mg):			
	Metilhidroxipropilcelulosa	5.1425	5.1425	5.1425
15	Dióxido de titanio	2.4650	2.4650	2.4650
	Macrogol	1.5000	1.5000	1.5000
20	Talco	0.8925	0.8925	0.8925
	Película total recubierta	10.0000	10.0000	10.0000

25 El recubrimiento de la película es llevado a cabo en un aparato convencional. Condiciones de recubrimiento: carga de comprimidos: 140 Kg.; temperatura del aire de alimentación: 60°C.

30 Ejemplo 2

(Ejemplo de composición)

Núcleo que contiene ibandronato:

35	Dosis de ibandronato (mg) en el núcleo del comprimido de 100 mg:	0,1	2,5	5,0
40	recubrimiento sin ibandronato (mg):			
	Metilhidroxipropilcelulosa	2,057	2,057	2,057
45	Dióxido de titanio	0,986	0,986	0,986
	Macrogol	0,600	0,600	0,600
50	Talco	4,0000	4,0000	4,0000

55 El recubrimiento de la película se lleva a cabo en un tanque de recubrimiento de los comprimidos de 250 litros convencional. Condiciones del recubrimiento: carga de comprimidos 144 Kg.

60

65

ES 2 313 735 T3

Ejemplo 3

(Ejemplo de comparación)

5 Núcleo que contiene ibandronato:

	Dosis de ibandronato (mg) en el núcleo			
10	del comprimido de 200 mg:	10,0	20,0	50,0
	Recubrimiento sin ibandronato (mg):			
15	Talco	2,00	2,00	2,00
	Lactosa	1,40	1,40	1,40
20	Metilhidroxipropilcelulosa	0,80	0,80	0,80
	Dióxido de titanio	0,80	0,80	0,80
25	Macrogol	0,40	0,40	0,40
	Copolímero de metacrilato de			
30	Etil metilo*	0,04	0,04	0,04
	Polisorbato	0,04	0,04	0,04
	Película total recubierta	5,48	5,48	5,48

35 * Empleado en forma de Eudragit® NE 30 D como una dispersión acuosa.

40 Recubrimiento de la película en un tanque convencional de recubrimiento de comprimidos de 15 litros. Condiciones del recubrimiento: carga de comprimidos: 13,0 Kg.

Ejemplo 4

45 (Ejemplo de comparación)

Núcleo que contiene ibandronato:

	Dosis de ibandronato (mg) en el núcleo			
50	del comprimido de 74 mg:		20	
	recubrimiento sin ibandronato (mg):			
55	Ftalato de metilhidroxipropilcelulosa		4,580	
	Triacetina		1,374	
60	Polisorbato		0,046	
	Película total recubierta		6,000	

65 Recubrimiento de la película en un tanque convencional de recubrimiento de comprimidos de 5 litros. Condiciones del recubrimiento: carga de comprimidos: 0,25 Kg.

ES 2 313 735 T3

Ejemplo 5

(Ejemplo de comparación)

5 Núcleo que contiene ibandronato:

Dosis de ibandronato (mg) en el núcleo

10 del comprimido de 86 mg: 10

recubrimiento sin ibandronato (mg):

15 Sacarosa 37.844

Arcilla blanca 8.138

20 Talco 1.000

Macrogol 2.848

Jarabe de glucosa 2.035

25 Dióxido de titanio 1.628

Polividona 0.407

30 Cera de glicol Montan 0.100

Recubrimiento de tableta total aplicado 54.000

35

Recubrimiento de la película en un tanque convencional de recubrimiento de comprimidos de 15 litros, con tubería sumergida.

40

Ejemplo 6

(Ejemplo de comparación)

45 Núcleo que contiene ibandronato:

Dosis de ibandronato (mg) en un

50 granulado de 400 mg: 20 mg y 50 mg

Recubrimiento sin ibandronato (mg): cápsula de gelatina dura, tamaño 0, blanca opaca. La encapsulación de la masa del fármaco se efectúa en una máquina de encapsulación del tipo de Harro-Höfliger.

55

60

65

ES 2 313 735 T3

Ejemplo 7

(Ejemplo de comparación)

5 *Ibandronato en un comprimido recubierto en prensa*

Núcleo que contiene ibandronato:

10	Peso final:	86 mg
	Formato del núcleo	7 mm de diámetro, plana, con facetas
15	Dosis de ibandronato en el núcleo del comprimido:	10 mg
	Recubrimiento sin ibandronato (mg):	
20	Lactosa	270 mg
	Celulosa microcristalina:	90 mg
25	Herramienta de prensado:	de 12 mm de diámetro
	Peso final del comprimido recubierto en prensa	446 mg

El prensado tiene lugar por medio de una prensa manual, utilizando procedimientos convencionales.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 313 735 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Comprimido recubierto con una película, el cual comprende un núcleo que contiene ibandronato, con una dosis de ibandronato de 10 mg a 50 mg, en donde la película contiene:

5,1425 mg de metilhidroxipropilcelulosa,

2,4650 de óxido de titanio,

10 1,5000 mg de Macrogol, y

0,8925 mg de talco.

15 2. Empleo de una película que contiene 5,1425 mg de metilhidroxipropilcelulosa, 2,4650 mg de óxido de titanio, 1,5000 mg de macrogol, y 0,8925 mg de talco, para la obtención de un comprimido recubierto con una película que comprende un núcleo conteniendo ibandronato con una dosis de ibandronato de 10 mg a 50 mg, para el tratamiento de enfermedades del metabolismo del calcio evitando los esofagitis.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65