



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 158**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08013091 .7**

96 Fecha de presentación : **21.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2151235**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54

Título: **Formulación farmacéutica para el tratamiento del tracto digestivo superior.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73

Titular/es: **DR. FALK PHARMA GmbH**
Leinenweberstrasse, 5
D-79108 Freiburg, DE

72

Inventor/es: **Pröls, Markus y**
Wilhelm, Rudolf

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 158 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

Formulación farmacéutica para el tratamiento del tracto digestivo superior.

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica, a saber a un comprimido efervescente para el tratamiento del tracto digestivo superior, que comprende como principio activo farmacéutico budesonida o una sal o derivado farmacéuticamente compatible de la misma.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen budesonida para aplicación oral con liberación controlada en el tracto intestinal son conocidas por el documento EP-A-0.720.473.

10 Estas formulaciones se utilizan desde hace mucho tiempo para el tratamiento de enfermedades intestinales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn; son eficaces (Bar-Meir, Gastroenterology, 1998, pág. 835-840) y tienen un perfil de seguridad mejorado (Andus, "Digestive Diseases and Sciences", 1 de febrero de 2003, pág. 373-378).

15 Es conocido en general el uso de glucocorticoides, particularmente budesonida, para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a procesos inflamatorios. Se cuentan entre estas dolencias también aquellas de la cavidad bucal, la faringe y el tubo digestivo. El principio activo budesonida se ha utilizado exitosamente, por ejemplo, en EICH (enfermedad del injerto contra el hospedador) (Elad *et al.*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. and Radial Endod. 2003, 95, pág. 308-311).

El documento WO 03/06629 describe comprimidos bucodispersables que contienen un núcleo de principio activo que está recubierto con un polisacárido hidrosoluble (goma de gelano). El principio activo está dentro del núcleo y no se mezcla con el recubrimiento. Se citan como posibles principios activos glucocorticoides, como por ejemplo budesonida. El comprimido debe ser adecuado para aplicación bucal.

20 Para el tratamiento de procesos inflamatorios en la cavidad bucal, es deseable proporcionar una forma farmacéutica que libere reproduciblemente en forma de formulación lista para usar concentraciones suficientemente altas de principio activo en el sitio de inflamación y que muestre un efecto local.

25 Es conocida la aplicación directa del principio activo después de triturar cápsulas gastroresistentes para el tratamiento de EICH (Elad, 2003). Esta aplicación directa del principio activo citada en el estado de la técnica tiene distintas desventajas como, por ejemplo, no ser una formulación fabricable industrialmente lista para usar con dosificación reproducible. La trituración de comprimidos tiene también la desventaja de no proporcionar concentraciones de principio activo uniformemente altas en el sitio de inflamación.

30 La formulación de comprimidos especial sirve para aplicación bucal, sobre todo con el fin de incorporar un principio activo de forma bucal a la circulación sistémica. No es posible una humectación de toda la zona de la cavidad bucal con principio activo disuelto para aplicación local.

La alta inestabilidad de la budesonida en forma disuelta excluye la fabricación de una preparación galénica disuelta que contenga budesonida. Dicha solución de budesonida no sería estable durante un largo periodo de tiempo sin un ajuste exacto del pH así como la adición de agentes conservantes y otros estabilizadores.

35 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica administrable por vía oral que no ya presente las desventajas citadas.

Según la invención, se pone a disposición por tanto una formulación que muestra una solubilidad rápida y mejorada de budesonida en la preparación como colutorio, conduce a una alta concentración local de principio activo y además posibilita una aplicación segura con pocos efectos secundarios durante un periodo prolongado de tiempo. Además, el comprimido efervescente según la invención posibilita un almacenamiento estable y un manejo sencillo.

40 Se ha constatado que es especialmente adecuado para el tratamiento un colutorio preparado especialmente, preparado a partir de un comprimido efervescente. En contraposición al comprimido, uno de dichos colutorios puede aplicarse uniformemente en toda la cavidad bucal, así como en la faringe y el esófago, ya que el principio activo se presenta en forma disuelta en altas proporciones. El comprimido efervescente ofrece además grandes ventajas respecto a la estabilidad a largo plazo de la forma de administración hasta la aplicación, y una dosificación sencilla y exacta. Igualmente, un comprimido efervescente ofrece ventajas considerables respecto a la estabilidad a la fractura de la forma de administración.

50 El comprimido efervescente según la invención para la preparación de un colutorio administrable por vía oral contiene budesonida. El nombre IUPAC de la budesonida reza 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11-β,16-α)-pregna-1,4-dien-3,20-diona. En una forma de realización preferida, contiene de 0,1 a 10 mg de budesonida por comprimido efervescente. Se prefiere especialmente que esté presente la budesonida en una cantidad de 1 mg-5 mg y se prefiere muy especialmente en una cantidad de aproximadamente 3 mg por comprimido efervescente.

La budesonida utilizada en el comprimido efervescente debe satisfacer los requisitos de calidad y pureza para una formulación farmacéutica. Se prefiere utilizar budesonida micronizada. Desempeña un papel esencial para la velocidad de disolución y la capacidad de absorción el tamaño de partícula de las partículas de budesonida. Se

- 5 prefiere utilizar budesonida en que la distribución del tamaño de partícula se ajuste de modo que al menos un 90% de las partículas presenten un diámetro de partícula de menos de 20 μm , preferiblemente menos de 10 μm . En una forma de realización especialmente preferida, un 100% de las partículas presentan un diámetro menor de 10 μm , un 95% de las partículas un diámetro menor de 5 μm y un 80% de las partículas un diámetro menor de 3 μm . El diámetro de partícula se determina mediante procedimientos de medida habituales.
- Para elevar la solubilidad de la budesonida en el colutorio que se prepara a partir de comprimidos efervescentes según la invención, el comprimido efervescente según la invención contiene preferiblemente polivinilpirrolidona a una concentración de 0,5 a 10% en peso, con especial preferencia a una cantidad entre 1,0 y 3,0% en peso respectivamente referida al peso total del comprimido efervescente listo.
- 10 La polivinilpirrolidona, es un producto de polimerización de la vinilpirrolidona. Son comercialmente obtenibles una serie de fracciones con distintos tamaños de molécula o longitudes de cadena molecular. El espectro de masa molecular alcanza de 10.000 a 350.000. Preferiblemente se utiliza polivinilpirrolidona con un tamaño molecular entre aproximadamente 15.000 y 150.000. Es una propiedad especial de la polivinilpirrolidona la buena solubilidad tanto en agua como en disolventes orgánicos polares, como alcoholes o glicerina.
- 15 Además, el comprimido efervescente según la invención contiene preferiblemente un solubilizante o emulsionante, a saber, docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) a una concentración de 0,11%-5%, preferiblemente de 0,2%-2,0%, refiriéndose los datos al peso del comprimido efervescente listo.
- En una forma de realización muy especialmente preferida, el comprimido efervescente según la invención contiene tanto polivinilpirrolidona como docusato de sodio.
- 20 Para que el comprimido efervescente según la invención se disuelva bien después del contacto con agua, contiene una mezcla efervescente que comprende un ácido farmacéuticamente aceptable en forma sólida y un compuesto que contiene carbonato y/o hidrogenocarbonato.
- Se usan como ácidos farmacéuticamente aceptables en el comprimido efervescente según la invención un ácido que esté disponible en forma sólida, que sea inocuo para la salud y que no cause un sabor desagradable. El ácido utilizado preferiblemente es ácido cítrico. Además, la mezcla efervescente incluye un compuesto que contiene carbonato y/o hidrogenocarbonato, que libera dióxido de carbono en contacto con ácido, con lo que disuelve el comprimido efervescente. A este respecto, se trata preferiblemente de carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio.
- 25 En una forma de realización preferida, el comprimido efervescente incluye también un agente que causa un efecto refrescante ("cooling effect") en la boca. A este respecto, se trata en una forma de realización preferida de butanamida (*N*-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida). Este agente se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,1-1,0, con especial preferencia en una cantidad entre 0,3 y 0,8% en peso, referida al comprimido efervescente listo.
- Preferiblemente, se usa el comprimido efervescente según la invención para la fabricación de un medicamento para la preparación de un colutorio de administración oral para el tratamiento de alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior.
- 35 En la aplicación, se disuelve el comprimido efervescente en una cantidad determinada de un fluido, preferiblemente agua, en la que la cantidad de agua necesaria para la disolución del comprimido efervescente asciende a entre 5 y 20 ml, preferiblemente entre 5 y 15 ml, y con especial preferencia a aproximadamente 10 ml.
- 40 En las alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior que se tratan con el colutorio preparable mediante el comprimido efervescente, se trata preferiblemente de alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior de la zona de la cavidad bucal y/o la faringe. En los modos de aplicación habituales, se prepara el colutorio mediante la disolución del comprimido efervescente en agua y se gargariza entonces con este colutorio durante un tiempo predeterminado, que puede encontrarse entre 2 y 15 minutos, preferiblemente aproximadamente 10 minutos, y se enjuaga la boca. A continuación, no se traga el colutorio, sino que se escupe.
- 45 Las alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior son preferiblemente inflamaciones no infecciosas. Pueden producirse por distintas causas, por ejemplo radioterapia, trasplante de órganos y/o quimioterapia. En una forma de realización preferida, se trata en las alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior de mucositis, una enfermedad autoinmunitaria de la cavidad bucal, enfermedad de Crohn en el tracto digestivo superior, así como esofagitis eosinofílica.
- 50 La Figura 1 muestra una comparación de la cantidad de budesonida liberada en agua a partir de distintas formulaciones de comprimido efervescente. Se da también la cantidad de budesonida liberada que puede liberarse a partir de cápsulas gastrorresistentes trituradas disueltas en agua.
- La Figura 2 muestra curvas de concentración plasmática de budesonida frente al tiempo de 7 pacientes con enfermedad del injerto contra el hospedador oral activa crónica después de la toma de 3 distintos tratamientos con budesonida:
- 55

R = toma oral de 10 ml de solución acuosa con 3 mg de budesonida.

SD1 = 10 ml de solución acuosa con 3 mg de budesonida como colutorio durante 10 minutos.

MD1 = 7 días de dosificación múltiple de una solución acuosa de 10 ml con 3 mg de budesonida, 3 veces al día a una dosis diaria de 9 mg de budesonida como colutorio respectivamente durante 10 minutos. La última toma se realizó la mañana del 7º día. Las curvas se representan como valor medio \pm desviación estándar.

Las formas de realización preferidas de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Sorprendentemente, se ha encontrado que la solubilidad de comprimidos efervescentes de budesonida se eleva claramente mediante la adición de polivinilpirrolidona (PVP) y docusato de sodio. Se representa en la Tabla 1 la composición de distintos comprimidos efervescentes. Se analizó más detalladamente la composición con la referencia G0397X414 y resultó especialmente adecuada en los análisis posteriores.

La siguiente Tabla 1 resume las formulaciones de los comprimidos efervescentes ensayados. La composición varía así únicamente en los componentes Povidon K25 (polivinilpirrolidona) y docusato de sodio, que se variaron para mejorar la solubilidad de la budesonida. Se equilibraron mediante manitol diferencias de poca importancia en las distintas formulaciones individuales.

Tab. 1. Composición de las formulaciones de comprimidos efervescentes

Composición (mg)							
Etapa 1: Granulación							
Budesonida	3	3	3	3	3	3	
Dihidrogenocitrato de sodio	67	67	67	67	67	67	
Hidrogenocitrato de disodio	15	15	15	15	15	15	
Hidrogenocarbonato de sodio	45	45	45	45	45	45	
Povidon K25 (PVP)	2	2	-	-	4	4	
Docusato de sodio	0,05	-	0,05	-	-	-	
Aspartamo	1	1	1	1	1	1	
Granulado	133,05	133	131,05	131	135	135	
Etapa 2: Mezclado final							
Povidon K25 (PVP)	-	-	-	-	-	-	3
Manitol	5,95	6	7,95	8	4	4	4
Macrogol 6000	5	5	5	5	5	5	5
Butanamida ¹	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Estearato de magnesio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Mezclado final	145	145	145	145	145	145	148
Comprimido (código)	efervescente	G0397 X414	G0397 X415	G0397 X416	G0397 X417	G0397 X418	G0397 X419

¹Denominación: N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida

Se realizó la determinación de la solubilidad de budesonida a partir de los comprimidos efervescentes individuales por analogía con la técnica proporcionada de aplicación a los pacientes. Para ello, se disolvió cada comprimido efervescente en 10 ml de agua en un vaso graduado de polipropileno. Después de la terminación de la reacción de efervescencia, se determinó el contenido de budesonida disuelta con un procedimiento de HPLC. Se llevaron a cabo

con cada formulación de comprimido efervescente en total 12 determinaciones. Paralelamente a ello, se estableció la solubilidad de la budesonida pura en 10 ml de agua. Para una mejor comparación, se normalizó la hidrosolubilidad establecida de la budesonida a 1,0 o 100%. De este modo, se identifica claramente la influencia de los componentes de la formulación analizada sobre la solubilidad de la budesonida. Se representan en la Fig. 1 los valores de solubilidad obtenidos.

En comparación con la solubilidad de la budesonida pura (véase la Fig. 1, columna "budesonida API"), la adición de 1,4% de PVP a los comprimidos efervescentes elevaba claramente la solubilidad de la budesonida aproximadamente un 20% (véase la formulación G0397X414). A falta de PVP (véase la columna "G0397X416") o a falta de PVP y docusato de sodio (véase la columna "G0397X417"), la cantidad liberada de budesonida está solo en el intervalo de la preparación de control o incluso por debajo. Una adición de 2,8 o 4,8% de PVP a la formulación de los comprimidos efervescentes conducía de nuevo a una elevación de la cantidad de budesonida liberada (véanse las columnas "G0397X418 y G0397X419"). La trituración y disolución de cápsulas gastrorresistentes descritas en el estado de la técnica (Fig. 1, columna derecha) conduce a resultados deficientes.

Ejemplo 2

La adición de docusato de sodio mejora adicionalmente la aplicabilidad de un colutorio de budesonida: mediante ésta, se volvió mejor humectable la budesonida hidrofóbica y puede disolverse una proporción mayor de budesonida (Tab. 2).

La aplicación prevista para pacientes prevé que el paciente disuelva el comprimido efervescente en 10 ml de agua en un vaso graduado de polipropileno y que a continuación lo aplique a enjuague bucal. Esto supone sin embargo que el contenido del vaso graduado puede extraerse casi cuantitativamente y que no permanecen residuos de budesonida apreciables (Tab. 2).

Para la comprobación de la extracción completa, se extrajo por tanto el colutorio después de la disolución de un comprimido efervescente y se disolvió el residuo de budesonida restante en el vaso graduado en 10 ml de metanol y se determinó con un procedimiento de HPLC. Se llevaron a cabo de cada formulación de comprimido efervescente 12 determinaciones de nuevo. La Tabla 2 resume los resultados del ensayo. Así, se da la proporción de la dosificación de budesonida que permanece adherida al vaso graduado después de la ingestión del colutorio y que no se pone a disposición del paciente.

Tab. 2 Residuo restante de budesonida en el vaso graduado después de la administración

	Comprimido efervescente (código)					
	G0397 X414	G0397 X416	G0397 X419	G0397 X415	G0397 X418	G0397 X417
Residuo de budesonida en el vaso graduado	5%	6%	12%	13%	13%	25%

Las formulaciones con docusato de sodio muestran una adhesión claramente menor al material del vaso graduado (véanse los códigos de formulación G0397X414 y G0397X416). A falta de este componente en la formulación, aumenta claramente la proporción de dosificación que permanece como residuo en el recipiente en la administración.

Ejemplo 3

Se optimizó adicionalmente el comprimido efervescente según la invención mediante la adición de *N*-2,3-trimetil-2-isopropopilbutanamida ("agente refrescante"). El uso de este coadyuvante produce un efecto refrescante y posibilita así una aplicación mejorada y más agradable como colutorio que eleva el cumplimiento del paciente con el medicamento.

Se determinó la solubilidad de las composiciones indicadas en la Tabla 1 y se representa en la Fig. 1. La adición de PVP y docusato de sodio eleva la solubilidad de un comprimido efervescente de budesonida aproximadamente un 20%.

Con la preparación de este colutorio listo para uso, basado en un comprimido efervescente sólido, se presenta pues una formulación farmacéutica industrialmente fabricable que es de dosificación reproducible y especialmente adecuada para aplicación en inflamaciones del tracto digestivo superior.

Ejemplo 4

Se ensayó *in vivo* la formulación así fabricada (G0397X414) en pacientes con EICH y se midió el nivel sanguíneo como medida de la disponibilidad de budesonida en las mucosas. Sorprendentemente, se ha encontrado que en la aplicación de la formulación optimizada seleccionada como colutorio, se generan niveles sanguíneos similarmente bajos que en la toma oral de una cantidad igual de solución de budesonida (Figura 2), aunque la budesonida

5 absorbida en la boca no experimenta un efecto de primer paso en el hígado. Como la budesonida absorbida en el tracto digestivo/intestinal experimenta un efecto de primer paso elevado en el que se metaboliza un 90% de la budesonida captada, esta biodisponibilidad comparable del colutorio muestra por un lado una concentración eficaz en las capas de mucosa afectadas así como adicionalmente una aplicación más segura y con menos efectos secundarios, ya que no se miden niveles sanguíneos altos, sino comparablemente bajos. La Tabla 3 prueba esta afirmación mediante la comparabilidad de los datos farmacológicos de la formulación según la invención con distintas formas de administración oral.

10 En un estudio clínico piloto, se analizó la eficacia de la formulación según la invención en 18 pacientes con EICH oral crónica. El fin del estudio en fase II abierto aleatorizado era reducir la gravedad de la EICH oral crónica. Después de aplicar el comprimido efervescente de budesonida en forma de colutorio durante 8 semanas, pudo alcanzarse en 11 de los 18 pacientes (un 61%) una reducción objetiva de la gravedad de la EICH oral crónica, medida con la OMRS modificada ("escala de evaluación de la mucosa oral" según Schubert *et al.*, Cancer, 1992, vol. 69, pág. 2469-2477). Como definición de una tasa de respuesta eficaz, se contaron solo aquellos pacientes en que pudo reducirse la OMRS modificada al menos un 50%, en comparación con el valor de partida. Este estudio piloto prueba espectacularmente la eficacia de la formulación según la invención.

La Tab. 3 muestra la absorción de 3 mg de budesonida en sujetos sanos y pacientes después de una toma individual. Los datos se dan como valores medios \pm desviación estándar o mediana y la varianza entre paréntesis.

Tabla 3

	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$AUC_{0-tlast}$ (h·ng/ml)
7 pacientes, toma oral del colutorio	1,76 \pm 1,38	1,7 (0,5-2,0)	5,90 \pm 4,42
12 sujetos sanos, toma oral del colutorio	1,23 \pm 0,52	1,2 (0,3-1,7)	2,67 \pm 1,09
8 sujetos sanos, toma oral de una cápsula gastroresistente	1,07 \pm 0,63	5,0 (4,2-5,3)	3,15 \pm 2,00
7 pacientes, aplicación como colutorio	0,77 \pm 0,23	2,0 (1,0-3,0)	3,61 \pm 1,32
$C_{m\acute{a}x}$, nivel plasmático máximo; $t_{m\acute{a}x}$, punto temporal del nivel máximo; $AUC_{0-tlast}$, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo hasta la última concentración medible.			

20

REIVINDICACIONES

1. Comprimido efervescente que contiene budesonida para la preparación de un colutorio administrable por vía oral, caracterizado porque este contiene docusato de sodio a una concentración de 0,1‰ a 5,0‰ en peso, referida al comprimido efervescente.
- 5 2. Comprimido efervescente según la reivindicación 1, caracterizado porque éste contiene de 0,1 a 10 mg de budesonida por comprimido efervescente.
3. Comprimido efervescente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque éste contiene polivinilpirrolidona a una concentración de 0,5 a 10% en peso, referida al peso del comprimido efervescente.
- 10 4. Comprimido efervescente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla efervescente que comprende un ácido farmacéuticamente aceptable en forma sólida y un compuesto que contiene carbonato y/o hidrogenocarbonato.
5. Comprimido efervescente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque éste contiene un agente que causa un efecto refrescante en la boca a una concentración de 0,1 a 1,0% en peso, referida al comprimido efervescente listo.
- 15 6. Uso de un comprimido efervescente según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para la preparación de un colutorio administrable por vía oral para el tratamiento de alteraciones inflamatorias del tracto digestivo superior.
7. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque la alteración inflamatoria del tracto digestivo superior está localizada en la zona de la cavidad bucal y/o la faringe.
- 20 8. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque en la alteración inflamatoria del tracto digestivo superior se trata de inflamaciones no infecciosas.
9. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque la alteración inflamatoria del tracto digestivo superior se produjo por quimioterapia.
- 25 10. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque la alteración inflamatoria del tracto digestivo superior se causa por mucositis, una enfermedad autoinmunitaria de la cavidad bucal, enfermedad de Crohn en el tracto digestivo superior o esofagitis eosinofílica.

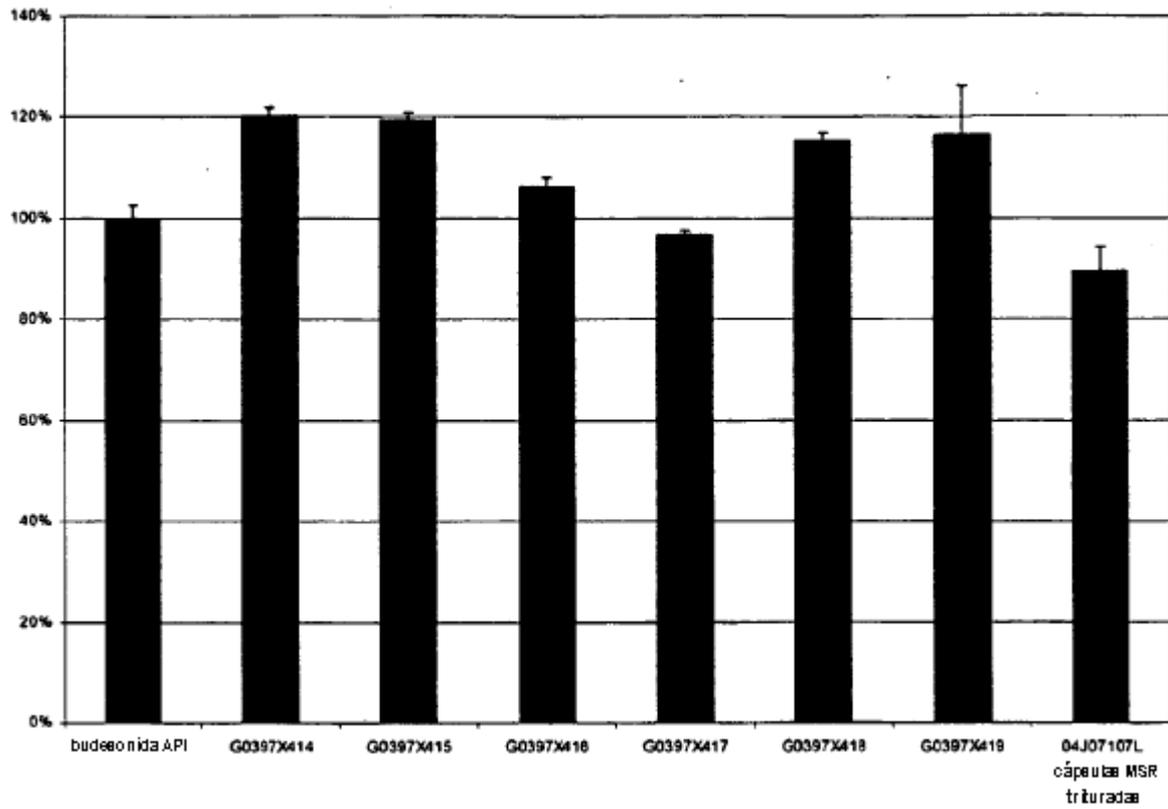


Fig. 1. Cantidad de budesonida liberada en agua a partir de distintas formulaciones de comprimidos efervescentes así como de cápsulas gastroresistentes trituradas en comparación con la solubilidad del principio activo puro

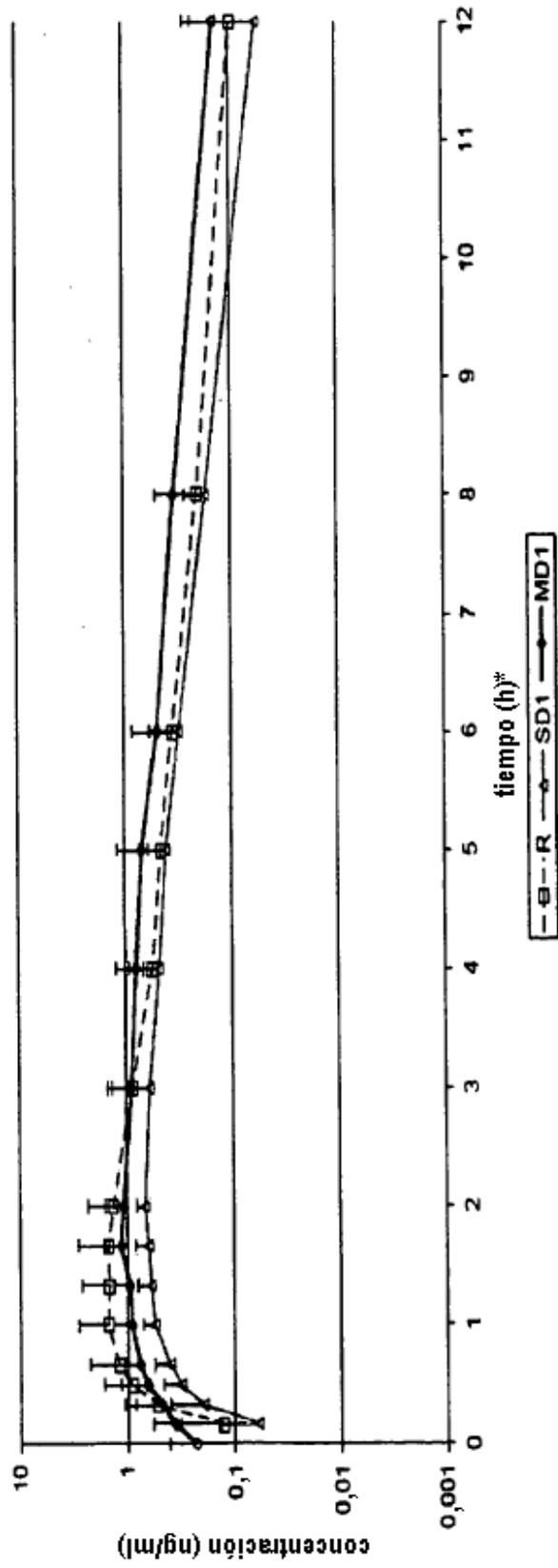


Figura 2