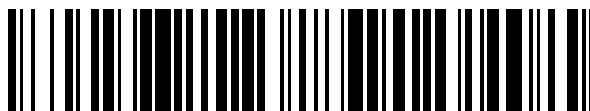


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 091**

51 Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724218 .8**

96 Fecha de presentación: **12.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004149**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen leflunomida**

30 Prioridad:
13.04.2006 DE 102006017896

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
**Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG)
Van-der-Smissen-Strasse 1
22767 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:
RUCHATZ, Dieter

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

ES 2 378 091 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

Composiciones farmacéuticas que contienen leflunomida

- 5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen leflunomida con estabilidad al almacenamiento mejorada.

El principio activo leflunomida (I) con la referencia química 5-metil-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-4-isoxazolcarboxamida es un agente antirreumático del grupo de los isoxazoles y se utiliza como terapia básica.

10



- La leflunomida es un profármaco y posee propiedades inmunomoduladoras. El metabolito activo de la leflunomida (teriflunomida, II) se genera mediante la apertura del anillo de isoxazol hasta una malonitrilamida. Esta malonitrilamida inhibe *in vitro* la propagación de linfocitos T y la formación de autoanticuerpos dependientes de linfocitos T. Su efecto inmunomodulador lo desarrollan leflunomida o teriflunomida mediante distintos mecanismos que todavía no están analizados con detalle.
- 15

- El mecanismo de acción principal parece ser la inhibición reversible de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, que toma parte decisivamente en la síntesis *de novo* del ribonucleótido de pirimidina monofosfato de uridina (UMP). Sin embargo, la formación de linfocitos T estimulados depende de la síntesis *de novo* de UMP, de modo que la reacción proliferativa de linfocitos estimulados por mitógeno se ejerce mediante la leflunomida.
- 20

- Adicionalmente, se discuten también otros mecanismos de acción de la leflunomida: la inhibición de tirosina cinasa, la influencia en la formación de citocina, es decir, por ejemplo la estimulación de la formación de TGF- β inmunosupresor y la inhibición de la síntesis de interleucina 2. La leflunomida debe inhibir también la adhesión de leucocitos al endotelio. Por tanto, se ofrecen como indicación no solo de la artritis reumatoide, sino también de otras enfermedades autoinmunitarias. Además, han proporcionado indicios en ensayos animales y experimentos *in vitro* de que la leflunomida protege también ante los rechazos de trasplante y ayuda en psoriasis o cáncer. La leflunomida se caracteriza generalmente, en comparación con otros agentes antirreumáticos como sulfasalazina y metotrexato, por una mejor compatibilidad.
- 25
- 30

- La leflunomida, así como las composiciones farmacéuticas que contienen este principio activo, se describieron por primera vez en la solicitud de patente alemana DE 2.854.439. La leflunomida comercializada con la referencia Arava® es obtenible en forma de comprimidos que se utilizan para el tratamiento de artritis reumatoide activa y artritis psoriásica activa.
- 35

- Es conocido por la solicitud de patente europea EP 0.797.989 que la preparación de preparados farmacéuticos sólidos que contienen leflunomida, por ejemplo en forma de comprimido, conduce durante el almacenamiento a la formación de un 6-9% de producto de degradación II (respecto a la leflunomida utilizada inicialmente). Se forma a este respecto teriflunomida durante el almacenamiento. Aunque la teriflunomida es farmacológicamente eficaz por sí misma como metabolito activo de la leflunomida, la teriflunomida contenida en los preparados de leflunomida se considera una impureza, por ejemplo, debido a su distinta relación de dosis/efecto.
- 40

- Los preparados farmacéuticos que contienen un 6-9% de producto de degradación u otra impureza, como se obtienen según el documento EP 0.797.989 con preparados de leflunomida convencionales, no satisfacen las reglamentaciones de aprobación de medicamentos válidas actuales en modo alguno. Los comprimidos deben observar de hecho los requisitos válidos actualmente sobre estabilidad y pureza, como deben cumplir para la solicitud de aprobación de un fármaco.
- 45

50

Se entiende por estabilidad según la directriz APV (Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik) reconocida internacionalmente, "la calidad adecuada para la especificación del medicamento hasta el final del tiempo de validez fijado por el fabricante". La calidad del medicamento se determina a este respecto mediante el contenido de principio activo y la pureza, las propiedades organolépticas, físico-químicas y microbiológicas. Los requisitos, como cómo tiene que realizarse el correspondiente ensayo de estabilidad, y qué valor debe tener la proporción de productos de degradación o impurezas en el medicamento a aprobar, se fijan, por ejemplo, en las directrices (Guidelines) publicadas por la autoridad de aprobación europea (EMA) para el ensayo de estabilidad (CPMP/QWP/122/02 de 17 de diciembre de 2003) y para las impurezas en nuevos medicamentos (CPMP/ICH/2738/99 de 20 de febrero de 2003). Las impurezas totales de más de un 1% resultan extremadamente problemáticas en general respecto al procedimiento de aprobación legal de medicamentos.

Es por tanto deseable poner a disposición composiciones farmacéuticas de leflunomida con estabilidad mejorada.

Es por ello objetivo de la presente invención procurar composiciones farmacéuticas que contienen leflunomida con estabilidad mejorada. El objetivo se consigue mediante los rasgos de la reivindicación principal. Las reivindicaciones dependientes describen formas de realización preferidas de la presente invención.

En los experimentos en que está basada la invención, se ha encontrado muy sorprendentemente que se obtienen composiciones farmacéuticas sólidas que contienen leflunomida con estabilidad mejorada cuando se añaden a las composiciones ácidos orgánico mono- o polibásicos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren como ácidos orgánicos ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido maleico así como ácido metanosulfónico, etanosulfónico y p-toluenosulfónico y bencenosulfónico. Se prefieren según la invención particularmente ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido malónico y ácido maleico.

También pueden usarse sistemas tamponadores ácidos según la invención para la estabilización de composiciones de leflunomida, designándose a este respecto como ácidos o reactivos ácidos los compuestos y composiciones que en disolución acuosa proporcionan un valor de pH menor de 7,0. Pueden emplearse según la invención todos los sistemas tamponadores orgánicos farmacéuticamente aceptables, particularmente se prefieren tampón de ácido cítrico/citrato, tampón de ácido tartárico/tartrato o tampón de ácido acético/acetato.

Las composiciones de leflunomida según la invención que contienen ácido o tampón ácido se caracterizan por una estabilidad mejorada respecto a aquellas composiciones que no contienen aditivos ácidos.

Los comprimidos usados en los siguientes ensayos comparativos con y sin estabilización ácida tienen las siguientes composiciones básicas:

Tabla 1: Formulación básica de las composiciones de leflunomida

Componente	Cantidad	por comprimido
	(mg)	
Intragranular:		
Leflunomida	10,00	20,00
Crospovidona (XL)	3,00	6,00
Lactosa monohidratada (Flowlac 100) o lactosa anhidra	37,99	74,00
Povidona (K-29/32)	0,36	1,00
Agua (separada por secado después de la granulación)		
Suma	50,36	101,00
Extragranular		
Dióxido de silicio coloidal	1,00	1,00
Almidón de maíz (pureza 826) o almidón pregelatinizado	10,00	10,00
Lactosa monohidratada (Flowlac 100) o lactosa anhidra	68,20	18,10
Povidona (K-29/32)	1,94	1,90
Crospovidona (XL)	4,50	4,00
Talco	4,00	4,00
Suma	140,00	140,00
Recubrimiento de película		
Opadry II	4,90	4,90
Agua (separada por secado después del recubrimiento de película)		
Suma total	144,90	144,90

Los comprimidos según la invención usados en los ensayos comparativos contienen adicionalmente una adición intragranular de un ácido orgánico.

En los ejemplos 3 a 11 y 18 según la invención, se usó almidón de maíz y lactosa monohidratada, mientras que en los ejemplos 12 a 17 y 19 según la invención, se emplearon lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. Todos los demás componentes eran idénticos en ambas variantes. Los comprimidos usados en los ensayos comparativos del estado de la técnica (ejemplo 2) y las formulaciones según la invención (ejemplos 3 a 19) se obtuvieron según el siguiente proceso de preparación estándar.

- 10 Se añadió con agitación una disolución preparada previamente de povidona (K-29/32) y agua purificada a una mezcla de leflunomida, crospovidona (XL), lactosa monohidratada (Flowlac 100) o lactosa anhidra y (opcionalmente) el ácido según la invención y se secó el gránulo húmedo; opcionalmente puede estar también presente disuelto en el líquido de granulación todo o una parte del aditivo ácido según la invención. Se mezcla el gránulo secado con los componentes extragranulares dióxido de silicio (coloidal), almidón de maíz (pureza 826) o almidón pregelatinizado, lactosa monohidratada (Flowlac 100) o lactosa anhidra y povidona (K-29/32). Se añaden a esta mezcla consecutivamente crospovidona (XL) y talco.

Se comprime hasta comprimidos la mezcla así obtenida, que se recubren con película según procedimientos habituales.

- 20 En la ampliación de escala de este procedimiento hasta preparaciones de tamaño industrial, han de someterse los parámetros de elección, como la velocidad de cizallamiento en la granulación o el procedimiento, la duración y temperatura del secado, a un ajuste y optimización convencionales; particularmente, se ofrece en las composiciones de la presente invención una granulación con alto aporte de energía, así pues, por ejemplo, una velocidad de cizallamiento alta y un secado en lecho fluidificado del gránulo.

Con los siguientes ejemplos, se ilustra detalladamente el problema existente en el estado de la técnica de las impurezas de teriflunomida contenidas crónicamente en los preparados de leflunomida, así como la solución según la invención de este problema. Los ejemplos no deben limitar la solución del problema según la invención aquí descrita.

Las proporciones relativas de teriflunomida en las composiciones de leflunomida se determinaron en los siguientes ensayos comparativos mediante HPLC.

35 **Ejemplo 1:**
Contenido de teriflunomida del principio activo puro y de los productos obtenibles comercialmente

Aunque el principio activo puro, como puede recibirse de los proveedores, presenta solo proporciones de teriflunomida de 0,01-0,02% (respecto al peso total del principio activo) y por tanto está prácticamente exento de esta impureza, se estableció en las cargas de ensayo de composiciones exentas de ácido (obtenidas según la formulación básica y el proceso de preparación estándar) ya inmediatamente después de su preparación entre 0,19 y 0,27% de teriflunomida. De modo similar, se determinó la proporción de teriflunomida en preparados de leflunomida exentos de ácido obtenibles comercialmente (ARAVA® 10 mg y ARAVA® 20mg) en 0,23-0,46%.

45 **Ejemplo 2:**
Estabilidad al almacenamiento de composiciones de leflunomida del estado de la técnica

Los comprimidos de leflunomida exentos de ácido preparados según la formulación básica y el proceso de preparación estándar se almacenaron parcialmente en condiciones estándares y parcialmente en condiciones de estrés y se determinó la proporción de teriflunomida contenida en los mismos (respecto a la leflunomida utilizada inicialmente) después de distintos tiempos. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Dependiendo de la concentración de principio activo y de las condiciones de almacenamiento, se determinaron sin embargo proporciones de teriflunomida superiores al 1% en parte ya después de 3 meses, a más tardar después de 12 meses. Las correspondientes composiciones son consideradas inservibles a más tardar después de este periodo.

Tabla 2: Proporción de teriflunomida (en %, respecto a la leflunomida utilizada inicialmente) dependiendo de la concentración de principio activo y de la duración de almacenamiento de comprimidos según el estado de la técnica

Duración	Comprimidos de 10	Comprimidos de 10	Comprimidos de 20	Comprimidos de 20
----------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

ensayo	mg T= 25 ± 2°C HR= 60 ± 5%	mg T= 40 ± 2°C HR= 75 ± 5%	mg T= 25 ± 2°C HR= 60 ± 5%	mg T= 40 ± 2°C HR= 75 ± 5%
Inicio	0,20-0,27	0,20-0,27	0,19-0,20	0,19-0,20
3 meses	0,37-0,39	0,81-0,95	0,43-0,49	0,79-1,04
6 meses	0,49-0,52	4,39-5,11	0,63-0,72	
9 meses	0,63-0,98		0,91-1,13	
12 meses	0,82-1,10			
25 meses	1,32			

Ejemplos 3-17:

Estabilidad de las composiciones según la invención

- 5 Los comprimidos de leflunomida que contienen ácido según la invención preparados según la formulación básica y el proceso de preparación estándar se almacenaron parcialmente en condiciones estándares y parcialmente en condiciones de estrés, se determinó la proporción de teriflunomida contenida en los mismos (respecto a la leflunomida utilizada inicialmente) después de distintos tiempos, y se comparó con los correspondientes valores de composiciones del estado de la técnica (sin adición de ácido). Los resultados se resumen en las Tablas 3 a 5.
- 10 Las composiciones según la invención (ejemplos 3 a 17 en las tablas 3 a 5) muestran en cada caso una baja proporción de teriflunomida y por tanto una estabilidad mejorada.

- Tabla 3:** Proporciones de teriflunomida en comprimidos de leflunomida de 10 mg según el estado de la técnica (sin adición de ácido) y en comprimidos de leflunomida de 10 mg según la invención (con adición de ácido) en distintas condiciones de almacenamiento; todas las composiciones se prepararon con lactosa monohidratada y almidón de maíz.

Nº	Composición	T= 40°C HR= 75% 5 días abierto	T= 40°C HR= 75% 8 días abierto	T= 25°C HR= 75% 14 días en matraz	T= 25°C HR= 75% 30 días en matraz	T= 40°C HR= 75% 30 días en matraz	T= 40°C HR= 75% 14 días en blíster	T= 40°C HR= 75% 30 días en blíster
	Sin adición de ácido	1,24	1,40	0,10	0,17	0,74	1,94	2,77
3	Ácido cítrico (10 mg)	0,69	0,89	0,05	0,10	0,36	0,43	0,57
4	Ácido tartárico (10 mg)	0,37	0,42	0,05	0,12	0,28	0,18	0,20
5	Ácido malónico (10 mg)	0,41	0,54	0,08	0,16	0,28	0,35	0,49

Tabla 4: Proporciones de teriflunomida en comprimidos de leflunomida de 10 mg según el estado de la técnica (sin adición de ácido) y en comprimidos de leflunomida de 10 mg según la invención (con adición de ácido) en distintas condiciones de almacenamiento; todas las composiciones se prepararon con lactosa monohidratada y almidón de maíz.

Nº	Composición	T= 25°C HR= 75% 30 días abierto	T= 25°C HR= 75% 90 días abierto	T= 25°C HR= 75% 180 días abierto	T= 40°C HR= 75% 30 días en matraz de HDPE	T= 40°C HR= 75% 90 días en matraz de HDPE
	Sin adición de ácido	0,17	0,14	0,18	0,74	2,43
6	Ácido cítrico (3 mg)	0,16	0,18	0,09	0,44	2,40
7	Ácido cítrico (10 mg)	0,10	0,12	0,10	0,36	2,35
8	Ácido tartárico (3 mg)	0,13	0,07	0,11	0,37	2,04
9	Ácido tartárico (10 mg)	0,12	0,08	0,09	0,28	1,24
10	Ácido málico (3 mg)	0,19	0,14	0,17	0,63	2,23
11	Ácido málico (10 mg)	0,16	0,05	0,12	0,58	2,18

5

Los datos de los ensayos de estabilidad resumidos en las tablas 3 y 4 de los ejemplos 3 a 11 preparados con adición de ácido muestran por tanto espectacularmente que las composiciones farmacéuticas sólidas orales que contienen leflunomida según la invención poseen una estabilidad mejorada respecto a los comprimidos del estado de la técnica.

10

Como alternativa a la composición citada en las tablas 3 y 4, se usó en los ejemplos 12-17 (tabla 5) lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. Todos los demás componentes y el procedimiento de preparación de las composiciones permanecieron idénticos a los ejemplos 3-11.

15 **Tabla 5:** Proporciones de teriflunomida en comprimidos de leflunomida de 10 mg según el estado de la técnica (sin adición de ácido) y en comprimidos de leflunomida de 10 mg según la invención (con adición de ácido) en distintas condiciones de almacenamiento; preparadas con la formulación alternativa usando lactosa anhidra y almidón pregelatinizado.

Nº	Composición	T= 25°C HR= 75% 90 días abierto	T= 40°C HR= 75% 30 días en matraz de HDPE	T= 40°C HR= 75% 90 días en matraz de HDPE
	Sin adición de ácido	0,14	0,74	2,43
12	Ácido tartárico (20 mg)	0,03	0,16	1,34
13	Ácido tartárico (30 mg)	0,05	0,41	1,40
14	Ácido maleico (10 mg)	0,04	0,14	0,70
15	Ácido maleico (20 mg)	0,05	0,10	1,03
16	Ácido bencenosulfónico (3 mg)	0,09	0,72	1,83
17	Ácido bencenosulfónico (10 mg)	0,08	0,32	2,06

20

También en las composiciones con el uso de lactosa anhidra y almidón pregelatinizado con el correspondiente contenido reducido de agua, el principio activo leflunomida muestra en las composiciones según la invención una estabilidad destacada frente a la transposición a su metabolito teriflunomida.

25 Formulación explícita de composiciones de leflunomida especialmente ventajosas:

ES 2 378 091 T3

Ejemplo 9:

Componente		Peso/mg
Intragranular:		
	Leflunomida	10,00
	Crospovidona (XL)	3,00
	Lactosa monohidratada (Flowlac 100)	37,00
	Povidona (K-29/32)	0,36
	Ácido tartárico	10,00
	Agua (separada por secado después de la granulación)	
Suma		60,36
Extragranular		
	Dióxido de silicio coloidal	1,00
	Almidón de maíz (pureza 826)	10,00
	Lactosa monohidratada (Flowlac 100)	68,20
	Povidona (K-29/32)	1,94
	Crospovidona (XL)	4,50
	Talco	4,00
Suma		150,00
Recubrimiento de película		
	Opadry II	4,90
	Agua (separada por secado después del recubrimiento de película)	
Suma total		154,90

Ejemplo 12

Componente		Peso/mg
Intragranular:		
	Leflunomida	10,00
	Crospovidona (XL)	3,00
	Lactosa anhidra	37,00
	Ácido tartárico	10,00
Suma		60,00
Líquido de granulación		
	Povidona (K-29/32)	0,36
	Ácido tartárico	10,00
	Agua (separada por secado después de la granulación)	
Suma		70,36
Extragranular		
	Dióxido de silicio coloidal	1,00
	Almidón pregelatinizado, 1500 LM	10,00
	Lactosa anhidra	48,20
	Povidona (K-29/32)	1,94
	Crospovidona (XL)	4,50
	Talco	4,00
Suma		140,00

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende leflunomida y al menos un ácido, caracterizada porque la composición farmacéutica se presenta en forma sólida y el ácido es un ácido orgánico.
5
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el ácido se selecciona del grupo que comprende ácido tartárico, ácido málico, ácido malónico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido bencenosulfónico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.
10
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde el ácido es ácido tartárico.
4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde la proporción en peso de ácido respecto a la leflunomida utilizada inicialmente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1.
15
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque se presenta en forma de comprimidos o cápsulas.
20
6. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el principio activo se comprime junto con el ácido orgánico y coadyuvantes farmacéuticos opcionales.
7. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el principio activo se granula junto con el ácido orgánico y coadyuvantes farmacéuticos opcionales.
25
8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde la granulación es una granulación en húmedo.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, donde se usa como líquido de granulación una disolución o dispersión alcohólica o acuosa.