

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 917**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08805213 .9**

96 Fecha de presentación: **10.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2217219**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Un comprimido efervescente sublingual de progesterona asociado con ciclodextrina**

30 Prioridad:
10.10.2007 IT MI20071971

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**ALTERGON S.A.
VIA DOGANA VECCHIA, 2
6903 LUGANO, CH**

72 Inventor/es:
**BELLORINI, Lorenzo;
NOCELLI, Luca y
ZOPPETTI, Giorgio**

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

ES 2 378 917 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

Un comprimido efervescente sublingual de progesterona asociado con ciclodextrina

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica para la administración sublingual de progesterona, y a un método para su preparación.

10 Estado de la técnica

[0002] La progesterona es una hormona esteroidea que se secreta de forma natural por los ovarios en la segunda mitad del ciclo menstrual de las mujeres fértiles en edad reproductiva; se usa con fines terapéuticos, por ejemplo, en la terapia de reemplazo hormonal para mujeres menopáusicas, en anticonceptivos orales y para la regulación del ciclo menstrual.

[0003] Se conocen diversos métodos para administrar progesterona, de los parenterales a los vaginales, a los orales, siendo estos últimos de lejos los más fácilmente aceptables y cómodos para los pacientes, especialmente si tienen que someterse a periodos de tratamiento prolongados.

[0004] La eficacia terapéutica de la progesterona se ve seriamente reducida cuando se administra por vía oral, sin embargo, debido a una biodisponibilidad más limitada que procede de su solubilidad en agua y de su rápida degradación por el hígado; estos dos factores contribuyen a una absorción muy escasa del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

[0005] Para superar estos problemas, se ha sugerido que la progesterona se administre por absorción en la cavidad oral, donde se ve menos afectada por un metabolismo rápido en el hígado que cuando se absorbe en el tracto gastrointestinal. Dicho modo de administración da origen generalmente a niveles hemáticos únicamente modestos de progesterona a menos que se administre en forma de su derivado soluble en agua. La patente de Estados Unidos N° 4.596.795, por ejemplo, describe una formulación en comprimidos para administrar progesterona por vía bucal o sublingual en la cavidad oral, en la que la progesterona se combina con beta-ciclodextrinas específicas. De hecho, cuando se combina con estos compuestos, la progesterona forma complejos de inclusión que son solubles en un entorno acuoso, favoreciendo de este modo su biodisponibilidad.

[0006] En el caso de su administración sublingual, esta patente indica la necesidad de que el comprimido se disgregue, lo que lleva varios minutos.

Sumario

[0007] De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto ahora sorprendentemente que la adición de ciertos excipientes a una composición que comprende progesterona y una ciclodextrina da origen a un polvo que puede comprimirse para obtener un comprimido que sea suficientemente compacto para envasarse, pero que no obstante se disgregue rápidamente cuando se administre por vía sublingual, y que dicho comprimido de disgregación rápida sea capaz, cuando se administra por vía sublingual, de promover una mayor biodisponibilidad de la progesterona que un comprimido que carezca de dichos excipientes.

[0008] Por disgregación rápida se entiende un tiempo que preferentemente no dura más de dos minutos.

[0009] El objeto de la presente invención es por lo tanto una composición farmacéutica para la administración sublingual de progesterona asociada con una ciclodextrina, caracterizada por que está en forma de un comprimido de disgregación rápida que comprende excipientes capaces de liberar CO₂ en el sitio sublingual.

[0010] Para dicho fin, comprende preferentemente un bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio, y un ácido adecuado, tal como ácido cítrico.

[0011] De acuerdo con la presente invención, por progesterona asociada o combinada con una ciclodextrina se entiende un derivado que forma un complejo tal como los descritos en el documento US 4.596.795.

[0012] Un objeto adicional de la invención es un método usado para preparar la composición farmacéutica mencionada, que puede conseguirse por medio de las fases siguientes:

- a) tamizar los excipientes y el material sin procesar;
- b) mezclar;
- c) comprimir la mezcla para producir dicho comprimido terminado.

[0013] Las características y ventajas de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se

ilustran en más detalle en la descripción siguiente.

Breve descripción de los dibujos

- 5 **[0014]** La Fig. 1 muestra un diagrama que compara la concentración (ng/ml) de progesterona en el suero frente al tiempo después de la administración sublingual de 20 mg de ingrediente activo usando los comprimidos preparados como en el ejemplo 1 (invención) y en el ejemplo 2 (referencia).

Descripción detallada de la invención

- 10 **[0015]** A continuación se hace referencia al caso no limitante en el que dichos excipientes capaces de liberar CO₂ en el sitio sublingual son ácido cítrico y bicarbonato de sodio. La cantidad de ácido cítrico contenida en la composición de la invención está comprendida, por ejemplo, entre el 5 y el 20% p/p del peso total de la composición, y preferentemente asciende al 10% p/p.

- 15 **[0016]** La cantidad de bicarbonato contenida en la composición de la invención está comprendida, por ejemplo, entre el 5 y el 20% p/p del peso total de la composición, y preferentemente asciende al 12% p/p.

- 20 **[0017]** El bicarbonato contenido en la composición de la invención es preferentemente bicarbonato de sodio.

- [0018]** De acuerdo con una realización preferida de la invención, la proporción molar de la progesterona respecto a la ciclodextrina está entre 1 y 2.

- 25 **[0019]** Una ciclodextrina adecuada para su uso en la presente composición puede ser, por ejemplo, β-ciclodextrina o 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina; la composición de la invención contiene preferentemente 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina.

- 30 **[0020]** La cantidad de ciclodextrina contenida en la composición debería estar preferentemente entre el 27 y el 40% p/p del peso total de la composición.

- 35 **[0021]** Además del ingrediente activo (progesterona), una ciclodextrina y de la pareja de excipientes con una acción efervescente (ácido cítrico y bicarbonato), las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender excipientes farmacológicamente adecuados adicionales seleccionados de entre los usados convencionalmente en preparaciones farmacéuticas para obtener una composición en forma de un comprimido de disgregación rápida.

- 40 **[0022]** La presente composición farmacéutica en forma de comprimido, aunque es lo bastante dura para permitir que conserve su forma y permanezca intacta de modo que el producto pueda envasarse y conservarse, cuando se pone bajo la lengua sin embargo se disgrega rápidamente, disgregándose completamente en un tiempo de generalmente entre 60 y 120 segundos.

- 45 **[0023]** Además, los estudios farmacocinéticos (descritos en más detalle en el Ejemplo 3) han demostrado un aumento de aproximadamente el 30% en la biodisponibilidad de la progesterona en las composiciones de acuerdo con la presente invención por comparación con composiciones similares para la administración sublingual que carecen de la pareja de excipientes efervescentes, tales como ácido cítrico y bicarbonato de sodio.

- [0024]** Las composiciones de acuerdo con la invención pueden prepararse para que contengan diversas dosis unitarias de progesterona, por ejemplo, entre 5 y 30 mg de progesterona, y que preferentemente ascienden a 20 mg.

- 50 **[0025]** Los ejemplos siguientes se proporcionan como una ilustración no limitante de la presente invención.

Ejemplo del método de preparación 1

- 55 **[0026]** Formulación:

- 1) hidroxipropil-β-ciclodextrina, Kleptose (HPBCD) lote E0033 13,5 kg
- 2) progesterona micron. lote L00025494 1,35 kg
- 3) agua destilada de 13.06.05; 55,4625 kg

- 60 **[0027]** Método para preparar la solución a liofilizar:

- 65
 - 1) se transfieren 42,2625 kg de agua destilada a un aparato de disolución (A) con una capacidad de 200 l;
 - 2) el primer producto semiprocesado se prepara en un recipiente de acero inoxidable separado (B); agua destilada 6,6 kg, hidroxipropil-β-ciclodextrina, Kleptose (HPBCD) 6,75 kg y se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente; la solución desaireada aparece transparente y no contiene residuos;
 - 3) se añade progesterona micron. 0,675 kg a la solución preparada de acuerdo con la etapa 2; la mezcla se

agita durante 45 minutos a temperatura ambiente; la solución resultante se transfiere a un aparato de disolución preparado de acuerdo con la etapa 1;

4) el segundo producto semiprocesado se prepara de acuerdo con las etapas 2 y 3 en un recipiente de acero inoxidable (B) y se transfiere a un aparato de disolución (A) preparado de acuerdo con las etapas 1 y 3;

5) la solución final se mezcla durante 10 minutos en un aparato de disolución de 200 l; la solución resultante es transparente y no contiene burbujas de aire; se apartan aproximadamente 40 ml de solución para análisis; la solución se pone en el liofilizador;

6) la solución se fuerza a través de un filtro de columna de 0,46 µm bajo una presión de 2 bares de aire anhidro;

7) la solución se pone en filtros de polietileno de alta densidad desechables en un flujo continuo (16 – manteniendo un espesor a granel de 1 cm);

8) el producto se liofiliza;

9) el producto a granel resultante se muele en un granulador oscilante y se pasa a través de un tamiz de 1 mm; se obtienen 13.9 kg de producto final;

10) el producto se pone en tres recipientes de aluminio, que después se cierran herméticamente.

[0028] El polvo resultante tiene las características siguientes:

Humedad a granel cuando se descarga de los filtros del 0,9%.

Humedad después de la molienda del 1,5%.

Densidad a granel después de verter = 0,26 g/ml

Densidad a granel después de compactar = 0,32 g/ml

[0029] Distribución del tamaño de partícula:

95% entre 50 y 800 µm

media = 260 µm

Ejemplo 1

30 Método para preparar comprimidos para la administración sublingual de progesterona de acuerdo con la invención

[0030] Los componentes individuales se pesan por separado y se etiquetan de la forma siguiente:

1	Complejo de progesterona (como se describe en el método de preparación ejemplar 1)	Peso en g	
		1507	
2	Polivinilpirrolidona CL	253,45	
3	Ácido cítrico anhidro en polvo	445,25	
4	Bicarbonato de sodio en polvo	548	
5	Silicato de calcio	616,5	
6	Sorbitol	787,75	
7	Estearil fumarato sódico	34,25	
8	E951	137	
9	Aromatizante	226,05	
	TOTAL	4555,25	

35 **[0031]** Los ingredientes 1), 2), 3), 4), 5), 6) y 9) se premezclan y tamizan a través de un tamiz de alambre con orificios de malla de red de 1 mm y se cargan en una mezcladora.

[0032] El componente 8) se tamiza por separado a través de un tamiz de alambre de 0,5 mm y se carga en la mezcladora.

40

[0033] Los ingredientes se mezclan durante 25 minutos a una velocidad de 20 rpm/60".

[0034] El componente 9) se tamiza a través de un tamiz de alambre de 0,2 mm y se carga en la mezcladora. La mezcla continúa con los otros ingredientes durante 5 minutos a una velocidad de 20 rpm/60". El polvo se descarga y se comprime con un punzón redondo de 16 mm de diámetro, fijando un peso medio de 665 mg ± 3% y una dureza media de 35 N ± 3N.

45

[0035] Los comprimidos se envasan en un blíster en un formato adecuado y se ponen en cajas de cartón.

[0036] Los comprimidos resultantes tienen las características siguientes:

peso medio = 660,4, título medio = 103,1% d.d., dureza = 33 N y tiempo de disgregación = 100 s.

5 **Ejemplo 2 (comparación)**

Método para preparar comprimidos para la administración sublingual de progesterona sin ácido cítrico y bicarbonato

[0037] Los componentes individuales se pesan por separado y se etiquetan de la forma siguiente:

10

1	Complejo de progesterona (como se describe en el método de preparación ejemplar 1)	Peso en g 44	
2	Polivinilpirrolidona CL	7,4	
3	Silicato de calcio	18	
4	Sorbitol	52	
5	Estearil fumarato sódico	1	
6	E951	4	
7	Aromatizante	6,6	
	TOTAL	133	

[0038] Los ingredientes 1), 2), 3), 4) y 7) se premezclan y tamizan a través de un tamiz de alambre con orificios de malla de red de 1 mm y se cargan en una mezcladora.

15 **[0039]** El componente 6) se tamiza por separado a través de un tamiz de alambre de 0,5 mm y se carga en la mezcladora.

[0040] Los ingredientes se mezclan durante 25 minutos a una velocidad de 20 rpm/60".

20 **[0041]** El componente 5) se tamiza a través de un tamiz de alambre de 0,2 mm y se carga en la mezcladora. La mezcla continúa con los otros ingredientes durante 5 minutos a una velocidad de 20 rpm/60". El polvo se descarga y se comprime con un punzón redondo de 16 mm de diámetro, fijando un peso medio de 665 mg \pm 3% y una dureza media de 35 N \pm 3N.

25 **[0042]** Los comprimidos se envasan en un blíster en un formato adecuado y se ponen en cajas de cartón.

[0043] Los comprimidos resultantes tienen las características siguientes:

peso medio = 664, título medio = 101,1% d.d., dureza = 32 N y tiempo de disgregación = 90 s.

30

Ejemplo 3

Estudio farmacocinético

35 **[0044]** Se realizó un estudio farmacocinético preliminar para comparar la administración de comprimidos de acuerdo con la invención, obtenidos como se ha descrito en el ejemplo 1, con los preparados para la comparación como se ha descrito en el ejemplo 2.

40 **[0045]** El diagrama en el dibujo adjunto (FIG. 1) compara la concentración (ng/ml) de progesterona en el suero frente al tiempo después de la administración sublingual de 20 mg de ingrediente activo usando los comprimidos preparados como en el ejemplo 1 (invención) y en el ejemplo 2 (referencia).

[0046] Las dos curvas representadas en el diagrama representan la media (+ DT) de los valores obtenidos en tres sujetos tratados como se ha descrito anteriormente.

45

[0047] Claramente, la curva en relación con el ejemplo 1 muestra una biodisponibilidad media aproximadamente un 30% superior que la curva en relación con el ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica para la administración sublingual de progesterona combinada con una ciclodextrina, **caracterizada por que** está en forma de un comprimido de disgregación rápida que comprende excipientes capaces de liberar CO₂ en el sitio sublingual.
- 2.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dichos excipientes capaces de liberar CO₂ en el sitio sublingual son ácido cítrico y bicarbonato.
- 10 **3.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dichos excipientes capaces de liberar CO₂ en el sitio sublingual son ácido cítrico y bicarbonato de sodio.
- 4.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** comprende ácido cítrico entre el 5 y el 20% p/p del peso total de la composición, y que asciende preferentemente al 10% p/p.
- 15 **5.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** comprende bicarbonato entre el 5 y el 20% p/p del peso total de la composición, y que asciende preferentemente al 12% p/p.
- 6.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha ciclodextrina se selecciona de β-ciclodextrina o 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina.
- 20 **7.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la proporción molar de dicha progesterona respecto a dicha ciclodextrina está entre 1 y 2.
- 25 **8.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el contenido de ciclodextrina es de entre el 27 y el 40% p/p del peso total de la composición.
- 9.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que**, colocado bajo la lengua, dicho comprimido se disgrega completamente en un tiempo de entre aproximadamente 60 y 120 segundos.
- 30 **10.** Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende fases en las que: a) los componentes se tamizan; b) se mezclan entre sí; y c) la mezcla se comprime para producir dicho comprimido.

35

FIG. 1

