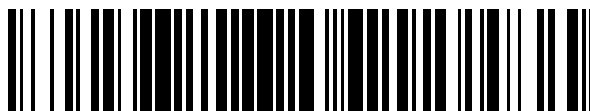


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 626**

51 Int. Cl.:
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10179959 .1**
96 Fecha de presentación: **02.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **2275098**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2011**

54 Título: **Nuevas composiciones orales de ospemifeno**

30 Prioridad:
04.05.2004 US 567525 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
HORMOS MEDICAL LTD. (100.0%)
Itäinen Pitkäkatu 4 B
20520 Turku, FI

72 Inventor/es:
LEHTOLA, VELI-MATTI y
ANTTILA, MARKKU

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 391 626 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones orales de ospemifeno.

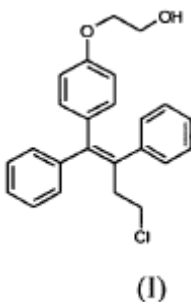
Campo de la invención

Esta invención se refiere a una formulación líquida o semisólida oral de un medicamento que comprende ospemifeno como ingrediente activo.

Antecedentes de la invención

Los "SERM"s (moduladores selectivos del receptor de estrógeno) tienen tanto propiedades similares al estrógeno como propiedades antiestrogénicas (Kauffman & Bryant, 1995). Los efectos pueden ser específicos del tejido como en el caso del tamoxifeno y del toremifeno que tienen un efecto similar a los estrógenos en el hueso, un efecto parcial similar al estrógeno en el útero y el hígado, y un efecto puro antiestrogénico en el cáncer de mama. El raloxifeno y el droloxifeno son similares al tamoxifeno y toremifeno, excepto que lo que domina son sus propiedades antiestrogénicas. Basado en la información publicada, muchos SERMs tienen más probabilidad de causar síntomas de la menopausia que de prevenirlos. Tienen, sin embargo, otros beneficios importantes en mujeres ancianas: disminuyen el colesterol total y el colesterol LDL, disminuyendo así el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y pueden prevenir la osteoporosis e inhibir el crecimiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. También hay anti estrógenos casi puros en desarrollo.

El ospemifeno es el isómero Z del compuesto de fórmula (I)

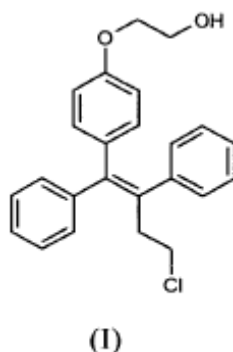


es uno de los principales metabolitos del toremifeno, y es conocido como un agonista y antagonista del estrógeno (Kangas, 1990; documentos de patente internacional WO 96/07402 y WO 97/32574). El compuesto también se llama (deaminohidroxi)toremifeno y es también conocido con el nombre de código FC-1271a. El ospemifeno tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos relativamente débiles en las pruebas clásica hormonales (Kangas, 1990). Tiene acción anti-osteoporosis y disminuye las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL tanto en modelos experimentales como en voluntarios humanos (documentos de patente internacional WO 96/07402 y WO 97/32574). También tiene actividad antitumoral en una etapa temprana de desarrollo del cáncer de mama en un modelo animal de cáncer de mama. El ospemifeno es también el primer SERM en el que se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en los síndromes climatéricos en mujeres sanas. El uso del ospemifeno en el tratamiento de ciertos trastornos climatéricos en las mujeres postmenopáusicas, a saber, la resequedad vaginal y disfunción sexual, se divulga en el documento de patente internacional WO 02/07718. La solicitud del documento de patente internacional publicado WO 03/103649 describe el uso del ospemifeno para la inhibición de la atrofia y para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con la atrofia en las mujeres, especialmente en las mujeres durante o después de la menopausia.

Objeto y compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación mejorada de medicamentos que contienen ospemifeno, donde esencialmente se aumenta la absorción del fármaco y esencialmente se reduce la variación en las concentraciones en plasma.

Así, la invención se refiere a una formulación líquida o semisólida oral de un medicamento que comprende un compuesto terapéuticamente activo de la fórmula (I)



o un isómero geométrico, un esteroisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un éster del mismo o un metabolito del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción del dibujo

- 5 La figura 1 muestra las concentraciones en suero de ospemifeno versus el tiempo después de una sola dosis de 60 mg de ospemifeno administrada como un comprimido de 60 mg (círculos), dos cápsulas de gelatina dura de 30 mg (triángulos) o una solución (estrellas).

Descripción detallada de la invención

- 10 El término "formulación líquida" se refiere particularmente en esta solicitud a una solución, una suspensión de partículas sólidas dispersas en un líquido, una emulsión con gotitas de líquido dispersas en un líquido o a un jarabe.

El término "formulación semisólida" se refiere especialmente a geles y pastas.

- Según una realización preferida, la formulación líquida del medicamento es una solución del compuesto I en un vehículo adecuado, que puede ser un único vehículo o una mezcla de varios vehículos. Los compuestos de fórmula I tienen solubilidad muy baja en agua. Por lo tanto, el vehículo preferentemente comprenderá uno o más
15 ingredientes lipófilos. A fin de lograr mayor biodisponibilidad, es preferible utilizar lípidos digeribles tales como triglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos o similares en lugar de aceites no digeribles tales como los aceites minerales (Porter y Charman, 2001). Un grupo especial de vehículos o ingredientes útiles para esto pueden ser los derivados del colano. El documento de patente de Estados Unidos 4.117.121 reveló un grupo de derivados del colano útiles para disminuir la concentración del colesterol y para aumentar el flujo de la bilis. Los ingredientes
20 que mejoran la biodisponibilidad no están, sin embargo, restringidos a lo mencionado anteriormente.

- Según otra realización preferida, la formulación líquida del medicamento es una suspensión de finas partículas sólidas del compuesto I en un líquido. El líquido puede ser un líquido hidrófilo o lipófilo o una mezcla de varios líquidos. Dichos líquidos también pueden comprender ingredientes disueltos. Por medio de la disminución del tamaño de las partículas del compuesto de fármaco disperso, se aumenta el área de superficie disponible para la digestión y la liberación del fármaco. Preferiblemente por lo menos el 90% de la sustancia de fármaco tendrá un tamaño de partícula inferior a 150 micrómetros, y 50% de la sustancia de fármaco tendrá un tamaño de partícula inferior a 25 micrómetros. Especialmente preferible, el 90% de la sustancia de fármaco tendrá un tamaño de partícula inferior a 50 micrómetros y el 50% de la sustancia de fármaco tendrá un tamaño de partícula inferior a 15 micrómetros.

- 30 Según una tercera realización preferida, la formulación líquida es una emulsión. Debido a que la solubilidad del compuesto I es muy baja, la emulsión es preferentemente una dispersión de una fase lipófila (por ejemplo, una solución de un compuesto I en un líquido lipófilo) en una fase acuosa (emulsión de aceite en agua). La emulsión puede comprender componentes adicionales tales como estabilizadores (tensioactivos), emulsionantes y espesantes. De acuerdo con una realización particularmente preferida, la emulsión es una microemulsión o una nanoemulsión. Las micro- y nanoemulsiones son, en contraste con las emulsiones convencionales, isotrópicas, transparentes y termodinámicamente estables. El tamaño promedio de las gotitas dispersas en una microemulsión típicamente es de unos 10.000 nm o por debajo y en una nanoemulsión es de 100 nm o por debajo.

- Según una cuarta realización preferida, la formulación líquida es un jarabe. Ejemplos típicos de formulaciones orales semisólidas son geles y pastas. Los geles se crean mediante la adición de un gelatinizante tal como la gelatina o un polisacárido a una solución, suspensión o emulsión que comprende el compuesto I. Según una realización preferida, el gel es creado por la adición de un gelatinizante a una microemulsión según el documento de patente europea EP 760651 B1.

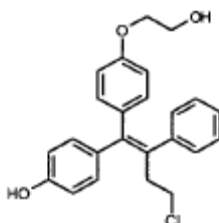
Aunque las formulaciones líquidas tales como soluciones, emulsiones y suspensiones pueden ser empaquetadas en botellas más grandes para muchas dosis, puede ser preferible tener la formulación de la droga empaquetada como una forma de dosificación unitaria, tal como una cápsula. Dichas formulaciones de cápsula se denominan cápsulas blandas de gelatina. Las cápsulas blandas de gelatina (o cápsulas softgel) consisten en una matriz líquida o semisólida dentro de una cubierta externa de una sola pieza, tal como una cubierta de gelatina. El compuesto de fármaco mismo puede estar en solución, suspensión o emulsión en la matriz de relleno de la cápsula. Las características de la matriz de relleno pueden ser hidrófilas (por ejemplo polietilenglicoles) o lipófilas (tales como aceites vegetales de triglicéridos), o una mezcla de ambos ingredientes hidrófilos y lipófilos.

Se han hecho avances significativos en los últimos años en la formulación de las matrices de relleno. Como ejemplos, pueden ponerse las microemulsiones o nanoemulsiones mencionadas del fármaco encapsuladas como preconcentrados en la cápsula. Esto significa que la matriz de relleno es una micro- o nanoemulsión concentrada, es decir, una combinación de un líquido lipófilo que contiene el fármaco hidrófobo, una pequeña cantidad de líquido hidrófilo y un agente tensioactivo. Tras la administración oral la microemulsión se diluirá en el fluido gastrointestinal. Alternativamente, la matriz puede constar de sólo los ingredientes, es decir, el fármaco, un lípido o una mezcla de lípidos y uno o más tensioactivos. Los ingredientes, después de la administración, espontáneamente crearán una microemulsión (o nanoemulsión) en el líquido gastrointestinal.

La cápsula blanda de gelatina consta por ejemplo de gelatina, agua y un plastificante. Puede ser transparente u opaca, y puede tener color y sabor si se desea. Los conservantes no son necesarios debido a la baja actividad del agua en el producto final. La cápsula blanda de gelatina puede estar recubierta con material entérico resistente o de liberación retardada. Aunque puede hacerse prácticamente de gelatina blanda de cualquier forma, generalmente se seleccionan formas ovales o rectangulares para la administración oral.

La formulación mejorada del fármaco según esta invención es particularmente útil cuando se trata a mujeres durante o después de la menopausia. Sin embargo, el método según esta invención no está restringido a las mujeres en este grupo de edad.

Se entenderá que el término "metabolito" cubre cualquier metabolito de ospemifeno o (deaminohidroxi)toremifeno ya descubierto. Como ejemplos de estos metabolitos pueden mencionarse los metabolitos de oxidación mencionados en Kangas (1990), en la página 9 (TORE VI, TORE VII, TORE XVIII, TORE VIII, TORE XIII), especialmente TORE VI y TORE XVIII y otros metabolitos del compuesto. El metabolito más importante de ospemifeno, 4-hidroxiospemifeno, tiene la fórmula



La utilización de mezclas de isómeros del compuesto (I) también está incluida en esta invención.

El compuesto (I) es preferentemente el ospemifeno.

La formulación del fármaco mejorada según esta invención es útil en cualquier aplicación del ospemifeno, especialmente cuando el compuesto se utiliza para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis o para el tratamiento o prevención de síntomas relacionados con la atrofia de la piel, o para la atrofia epitelial o de la mucosa.

Una forma particular de atrofia que puede ser inhibida por la administración de ospemifeno es la atrofia urogenital. Los síntomas relacionados con la atrofia urogenital pueden dividirse en dos subgrupos: los síntomas urinarios y los síntomas vaginales. Como ejemplos de síntomas urinarios pueden mencionarse los trastornos de micturación, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de urgencia, infecciones urinarias, inflamación de las vías urinarias, nocturia, incontinencia urinaria, incontinencia de urgencia y fuga urinaria involuntaria. Como ejemplos de los síntomas vaginales pueden mencionarse irritación, picazón, ardor, descarga de malos olores, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado postcoital.

Según los datos anteriores, se espera que la dosis óptima de ospemifeno en la clínica sea superior a 25 mg al día y menor de 100 mg al día. Se ha sugerido una dosis diaria particularmente preferible en el rango de 30 a 90 mg. A las dosis más altas (100 y 200 mg diarios), ospemifeno muestra propiedades más similares a las de tamoxifeno y toremifeno. Debido a la mayor biodisponibilidad según el método de esta invención, se puede prever que puede lograrse el mismo efecto terapéutico con dosis menores que las recomendadas anteriormente.

La invención se revelará más en detalle en el siguiente ejemplo no restrictivo.

Ejemplo

Se realizó un estudio clínico para evaluar la biodisponibilidad de ospemifeno administrado como comprimido, cápsula de gelatina dura y solución.

5 Individuos sanos caucásicos machos (n = 23), de 18 a 35 años de edad, fueron sometidos a 3 pruebas diferentes en las que recibieron a) dos cápsulas de gelatina dura, cada una contenía 30 mg de ospemifeno; b) un comprimido que contenía 60 mg de ospemifeno; o c) 3,7 g de una solución que contenía 60 mg de ospemifeno. En c) el disolvente fue una mezcla de etanol-PEG-propilenglicol (2,7 : 1: 2,5). Las pruebas fueron separadas entre sí por un período de lavado de al menos una semana de duración. Muestras de sangre para la determinación de ospemifeno en suero se recolectaron durante cada prueba en varios tiempos después de la administración. Se determinaron las
10 concentraciones de ospemifeno en suero mediante HPLC de fase inversa con detección de fluorescencia después de la activación fotoquímica.

Los resultados se muestran en la figura 1, que revela la concentración sérica media de ospemifeno frente al tiempo después de la administración de una dosis oral única de 60 mg de ospemifeno dado como dos cápsulas de gelatina dura de 30 mg (triángulos), como un comprimido de 60 mg (círculos) o como una dosis de una solución que contenía
15 60 mg de ospemifeno (estrellas). Puede verse que las concentraciones máximas fueron mucho mayores tras la administración de la solución (700 ng/ml) que tras la administración de comprimidos y cápsulas duras, que fueron muy similares, 280 y 277 ng/ml, respectivamente. En consecuencia, los valores de ABC fueron sustancialmente mayores después de la solución (aproximadamente 3000 ng h/ml) en comparación con los valores de ABC de comprimidos y cápsulas duras (aproximadamente 2000 ng h/ml). Por lo tanto, puede concluirse que la absorción de
20 ospemifeno de la solución fue mucho más rápida y la biodisponibilidad mucho mayor que en comprimidos y cápsulas duras. Además, la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos disminuyó.

Bibliografía

- Kangas L. Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. Cancer Chemother Pharmacol. 27:8-12, 1990.
- 25 Kauffman RF, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators. Drugs News Perspect 8: 531-539, 1995.
- Christopher J H Porter y William N Charman. Lipid based formulation for oral administration: opportunities for bioavailability enhancement and lipoprotein targeting of lipophilic drugs. J. of Receptor and Signal Transduction Research, 21 (2 & 3), 215-257 (2001).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de un medicamento oral líquido o semisólido que comprende una cantidad terapéuticamente activa de ospemifeno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente de promoción del flujo biliar.
- 5 2. La formulación de un medicamento según la reivindicación 1, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. La formulación de un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicha formulación es una suspensión.
- 10 4. La formulación de un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicha formulación es una emulsión.
5. La formulación de un medicamento según la reivindicación 4, en donde dicha formulación es una microemulsión o una nanoemulsión.
6. La formulación de un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la formulación es un jarabe.
- 15 7. La formulación de un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la formulación es un gel.
8. La formulación de un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la formulación es una pasta.
- 20 9. La formulación de un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha formulación está empaquetada en una forma de dosificación unitaria.
10. La formulación de un medicamento según la reivindicación 9, en donde la forma de dosificación es la formulación encapsulada en una cápsula blanda.
11. Una formulación líquida o semisólida de un medicamento oral que comprende una cantidad terapéuticamente activa de ospemifeno en combinación con un agente de promoción del flujo biliar.
- 25 12. La formulación de un medicamento según la reivindicación 11, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La formulación de un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, en donde dicha formulación es una suspensión.
- 30 14. La formulación de un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde dicha formulación está empaquetada en forma de dosificación unitaria.
15. La formulación de un medicamento según la reivindicación 14, en donde la forma de dosificación es la de la formulación encapsulada en una cápsula blanda.

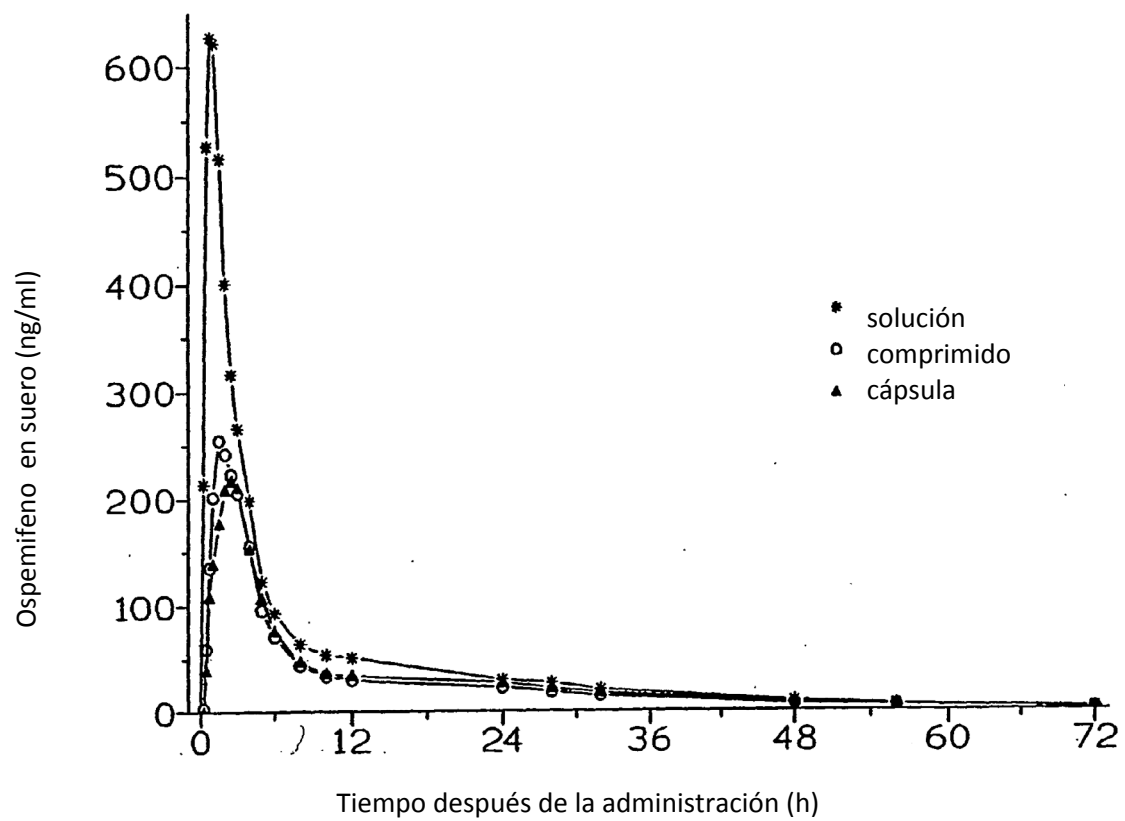


FIG. 1