

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 344**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05717258 .7**

96 Fecha de presentación: **02.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1742618**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Formulaciones orales líquidas de ospemifeno**

30 Prioridad:

04.05.2004 US 567525 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

07.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

07.12.2012

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

ES 2 392 344 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

Formulaciones orales líquidas de ospemifeno.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

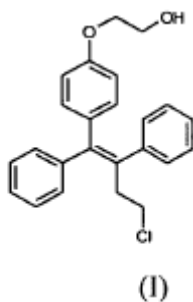
- 5 Esta invención se refiere a una formulación líquida oral de un medicamento en forma de solución que comprende ospemifeno o un compuesto estrechamente relacionado como ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las publicaciones y otros materiales se usan en la presente memoria para aclarar el fundamento de la invención y en particular, casos para proporcionar detalles adicionales respecto a la práctica, se incorporan como referencia.

- 10 Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (abreviadamente SERM por la expresión inglesa *selective estrogen receptor modulators*) tienen tanto propiedades similares a los estrógenos 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 a estrógenos 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 dominan sus propiedades antiestrogénicas.
- 15 Basado en la información publicada, muchos SERM 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 posmenopáusicas. También se encuentran en desarrollo anti-estrógenos casi puros.

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

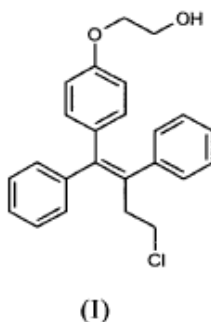


- 25 y es uno de los principales metabolitos del toremifeno, es conocido como un agonista y antagonista de estrógenos (Kangas, 1990; documentos de patente internacional WO 96/07402 y WO 97/32574). El compuesto también se denomina (desaminohidroxi)toremifeno y es también conocido con el nombre de código 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 que ha demostrado que tiene efectos
- 30 beneficiosos en los síndromes climatéricos en mujeres sanas. El uso del ospemifeno en el tratamiento de ciertos trastornos climatéricos en las mujeres posmenopáusicas, 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
- 35 durante o después de la menopausia.

OBJETO Y COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

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

- 40 Así, la invención se refiere a una formulación líquida oral de un medicamento en forma de solución que comprende un compuesto terapéuticamente activo de la fórmula (I)



o un isómero geométrico, un estereoisómero, 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 frente al 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 INVENCION

El término "formulación líquida" se refiere en la presente memoria particularmente a una solución.

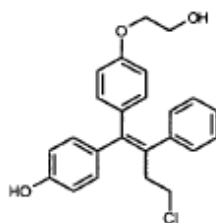
- 10 La formulación líquida del medicamento es una solución del compuesto I en un vehículo adecuado, que puede ser un único vehículo o una mezcla de varios vehículos. Los compuestos de fórmula I tienen muy baja solubilidad en agua. Por lo tanto, el vehículo preferentemente comprenderá uno o más ingredientes 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).
- 15 Un grupo especial de vehículos o ingredientes útiles para esto pueden ser los derivados del colano. La 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 que mejoran la biodisponibilidad no están, sin embargo, restringidos a lo mencionado anteriormente.

- 20 Aunque las formulaciones líquidas pueden ser envasadas en frascos más grandes para muchas dosis, puede ser preferible tener la formulación del medicamento envasada en una forma de dosificación unitaria, tal como una cápsula. Dichas formulaciones de cápsula se denominan cápsulas de gel blando. Las cápsulas de gelatina blanda (o cápsulas de gel blando) consisten en una matriz líquida dentro de una envoltente externa de una sola pieza, tal como una envoltente de gelatina. El compuesto fármaco por si mismo está en solución en la matriz de relleno de la cápsula. Las características de la matriz de relleno pueden ser hidrófilas (por ejemplo polietilenglicoles) o lipófilas
- 25 (tales como aceites vegetales triglicéridos) o una mezcla de ambos ingredientes hidrófilos y lipófilos.

- La cápsula de gel blando 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 de gel blando puede estar recubierta con material entérico resistente o de liberación retardada. Aunque puede hacerse prácticamente de gel blando de cualquier forma, generalmente se seleccionan
- 30 formas ovales o rectangulares para la administración oral

La formulación mejorada del medicamento de acuerdo con 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.

- 35 Se entenderá que el término "metabolito" cubre cualquier metabolito de ospemifeno o (desaminohidroxi)tozemifeno, ya descubierto o por descubrir. 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.

5 La formulación mejorada de medicamento de acuerdo con 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.

10 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 micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de urgencia, infecciones de las vías 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.

15 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 intervalo de 30 a 90 mg. A las dosis más altas (100 y 200 mg diarios), el ospemifeno muestra propiedades más similares a las de tamoxifeno y toremifeno. Debido a la mayor biodisponibilidad de acuerdo con el método de esta invención, se puede prever que puede lograrse el mismo efecto terapéutico con dosis menores que las recomendadas anteriormente.

20 La invención se describirá más con más 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.

25 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, conteniendo cada una 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 concentraciones de ospemifeno en suero mediante HPLC de fase inversa con detección por fluorescencia después de activación fotoquímica.

30 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 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 del área bajo la curva (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 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.

35 Se apreciará que los métodos de la presente invención pueden ser incorporados en la forma de una variedad de realizaciones, de las cuales solo unas cuantas se describen en la presente memoria. Para los expertos en la técnica sera evidente que existen otras realizaciones y no se apartan del espíritu de la invención. Por tanto, las realizaciones descritas son ilustrativas y no deben entenderse como restrictivas.

45

Bibliografía

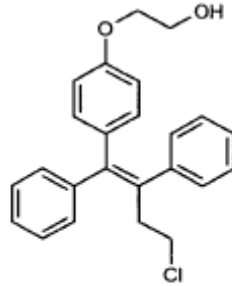
Kangas L. *Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites.* Cancer Chemother Pharmacol. 27:8-12, 1990.

Kauffman RF, Bryant HU. *Selective estrogen receptor modulators.* Drugs News Perspect 8: 531-539, 1995.

- 5 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 en forma de solución, que comprende una cantidad terapéuticamente activa de ospemifeno:



(I)

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación está envasada en una forma de dosificación unitaria.
- 10 3. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación es la formulación encapsulada en una cápsula blanda.
4. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente promotor del flujo de la bilis.
5. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo comprende un lípido digestible seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido, un diglicérido, un ácido graso o un fosfolípido.
- 15 6. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha forma de dosificación es una dosis diaria superior a 25 mg e inferior a 100 mg.
7. La formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha forma de dosificación es una dosis diaria dentro del intervalo de 30 mg a 90 mg.
- 20 8. Una formulación de un medicamento oral líquido en forma de solución, que comprende una cantidad terapéuticamente activa de ospemifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un agente promotor del flujo de la bilis.

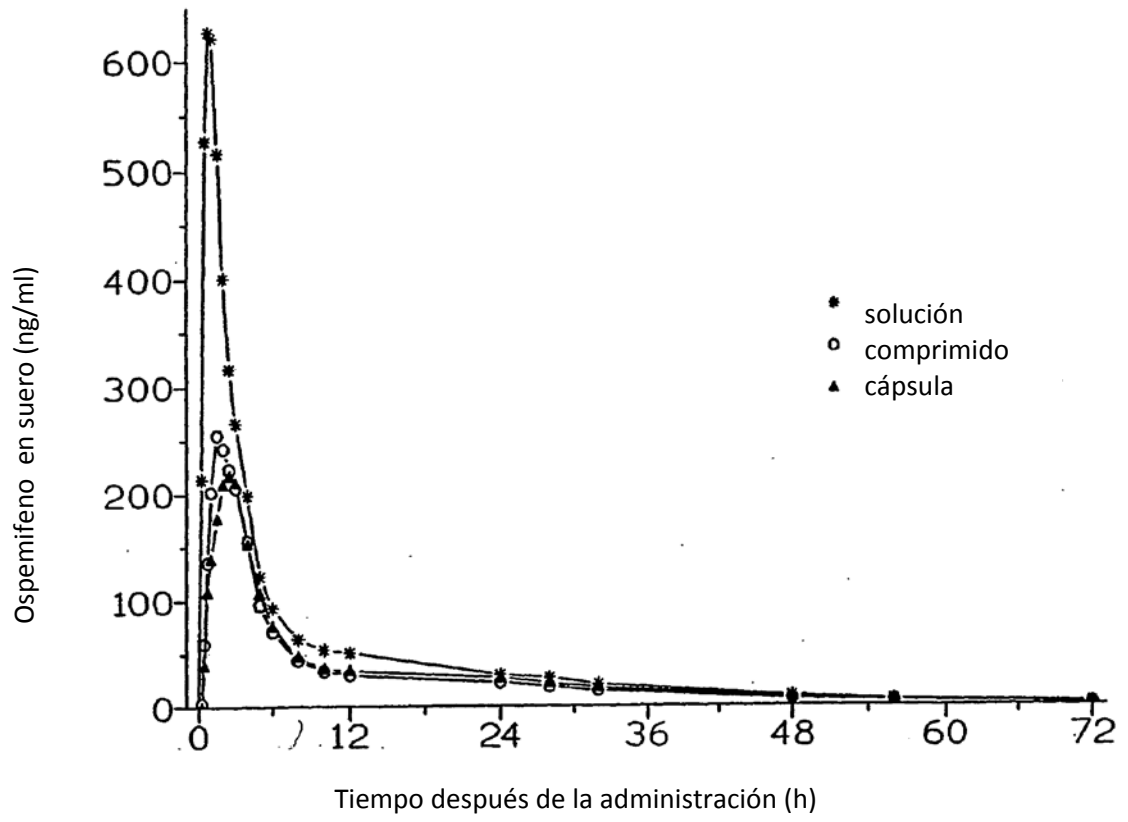


FIG. 1