

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 818**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2006 E 06706868 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1853218**

54 Título: **Comprimidos recubiertos que contienen trofosfamida y su procedimiento de producción**

30 Prioridad:

25.02.2005 DE 102005008797

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.11.2013

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

ROESSLER, BERTHOLD

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 427 818 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

Comprimidos recubiertos que contienen trofosfamida y su procedimiento de producción

La presente invención se refiere a comprimidos recubiertos con una película que contienen trofosfamida para la administración oral y a un procedimiento para su producción.

5 La trofosfamida, (3-(2-cloretil)-2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina-2-óxido) es un profármaco que se transforma en las formas activas de los agentes citostáticos alquilados ifosfamida y ciclofosfamida en el cuerpo. Cuando se transforma, la trofosfamida genera los productos de degradación en una proporción 6:1 (ifosfamida:ciclofosfamida).

10 Ambos productos de degradación de la trofosfamida son bien conocidos en las terapias medicamentosas de enfermedades tumorales y están suficientemente probados. El principio activo citotóxico trofosfamida se utiliza actualmente en la terapia medicamentosa tumoral y en la hemoblastosis linforreticulares. Para ello, se administra a diario vía oral una dosis de 50 mg a 150 mg en la terapia de mantenimiento.

15 En particular, la trofosfamida ("Ixoten") se utiliza en la terapia domiciliaria. Para ello, es necesario proteger especialmente el entorno del paciente ante una eventual contaminación por el principio activo citotóxico. Con este fin, las formas de administración oral de la trofosfamida deben estar envueltas o recubiertas de manera adecuada, de forma que no se libere ningún principio activo incontrolado desde el envase.

20 Los procedimientos usuales de revestir o recubrir el producto consisten en producir comprimidos recubiertos, grageas o comprimidos con película (véase, por ejemplo, R. Voight, Pharmazeutische Technologie). El tipo del revestimiento o recubrimiento depende de las características del principio activo y de su sensibilidad frente al proceso de producción de la correspondiente forma de administración. Los principios activos sensibles a la hidrólisis, como la trofosfamida, normalmente no pueden tener forma de gragea (utilización de jarabe acuoso caliente de azúcar) o revestirse con suspensiones acuosas de película, puesto que el principio activo se descompone.

25 Debido a la sensibilidad frente a la hidrólisis de la trofosfamida, actualmente sólo se conoce un comprimido recubierto como forma de administración, donde el núcleo que contiene el principio activo está recubierto por una envoltura de coadyuvantes para comprimidos. Esto se realiza técnicamente de modo que, en primer lugar, se comprime el núcleo del comprimido con algunos pocos coadyuvantes en una máquina de hacer comprimidos, este núcleo se comprime entonces de nuevo, comprimiendo al mismo tiempo un lecho de coadyuvantes alrededor del núcleo. El resultado es que, con este "procedimiento de envoltura seca", el principio activo del núcleo queda completamente rodeado por una envoltura de coadyuvantes. Esta envoltura de coadyuvantes protege el principio activo sensible a la hidrólisis frente a la humedad, impidiendo su descomposición, y protege al mismo tiempo al paciente y su entorno de una posible contaminación debida al potente principio. La producción de comprimidos con contenido en trofosfamida no se ha descrito hasta la fecha en la técnica actual debido a la sensibilidad de este principio activo frente a la hidrólisis.

35 El documento US 4.218.471 describe un procedimiento para el tratamiento de efectos secundarios urotóxicos en pacientes sometidos a un tratamiento con de medios de alquilación citostáticos. Este procedimiento utiliza, entre otros, comprimidos envueltos que contienen trofosfamida. La envoltura se prepara aquí a partir de un granulado seco.

Hempel y col., Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Tomo 40, N° 1, 1997, páginas 45-50, investigan la farmacocinética de la trofosfamida y sus metabolitos. La trofosfamida se administra aquí por vía oral.

El documento US 5.158.776 o EP 0 469 440 describen cápsulas y comprimidos que contienen ifosfamida. Estos comprimidos pueden revestirse con dispersiones acuosas adecuadas mediante un procedimiento de pulverización.

40 El documento WO 99/65499 describe comprimidos con película que contienen ciclofosfamida. Éstos se revisten con una suspensión acuosa mediante un procedimiento de pulverización.

El documento US 5.047.246 describe comprimidos con envoltura que contienen ciclofosfamida. La envoltura se obtiene aquí a partir de un granulado seco.

45 El documento DE 42 44 466 describe un procedimiento para la producción de pseudorredes y micro o nanopartículas que se pueden utilizar, entre otras cosas, para obtener películas de difusión, las cuales a su vez pueden utilizarse para la producción de comprimidos con película. Por otro lado, se describe un procedimiento para la fabricación de micropartículas con contenido en principios activos que pueden contener también ciclofosfamida.

Así, el objetivo de la presente invención es proporcionar comprimidos revestidos con película que contienen trofosfamida, así como un procedimiento para la producción de tales comprimidos con película.

50 Este objetivo se alcanza mediante las formas de realización caracterizadas en las reivindicaciones.

En particular, se proporciona un comprimido recubierto de una película, el cual comprende un núcleo que contiene una trofosfamida y una película o bien un revestimiento, pudiéndose formar esta película mediante la aplicación sobre el núcleo de una suspensión acuosa que contiene uno o más agentes filmógenos. Preferentemente, el núcleo del

comprimido con película tiene aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, en especial aproximadamente 50 mg a 100 mg, con especial preferencia aproximadamente 50 mg de trofosfamida como agente activo farmacéutico por cada comprimido recubierto de película. Preferentemente, la masa total del comprimido recubierto de película según la invención es de aproximadamente 100 mg a 400 mg, en especial de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, con especial preferencia de 140 a 170 mg, ajustándose la masa total del comprimido con película preferentemente en función del porcentaje de trofosfamida. Así, el porcentaje de película preferente está en el rango de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, en especial de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10%, con particular preferencia de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 6%, con respecto a la masa total del comprimido con película según la invención.

El porcentaje del o de los diversos agentes filmógenos oscila en el rango de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70% con relación a la masa total de la película. El agente filmógeno a utilizar según la invención no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente compatible. En un tipo de realización preferente, el agente filmógeno es un polímero sintético o parcialmente sintético, pudiendo citarse como ejemplos derivados de celulosa como hipromelosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroximetilcelulosa, derivados de polivinilo como acetato-ftalato de polivinilo o polivinilpirrolidona, derivados de ácido poli(met)acrílico como eudragit NE, eudragit E o eudragit L30, ftalatos de celulosa como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y goma laca.

El núcleo conteniendo trofosfamida puede incluir coadyuvantes o excipientes farmacéuticamente compatibles conocidos en la técnica actual, por ejemplo los ligantes, disgregantes y/o lubricantes usuales, en los porcentajes habituales para la producción de comprimidos. La suspensión acuosa que contiene uno o varios agentes filmógenos para proporcionar la película también puede contener coadyuvantes farmacéuticamente compatibles conocidos en la técnica actual, como son polietilenglicoles, dióxido de titanio, antiespumantes (por ejemplo dimeticona) o surfactantes (por ejemplo polisorbatos).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción del comprimido con película arriba indicado, donde se lleva a cabo el revestimiento con la película o el recubrimiento o revestimiento del núcleo que contiene trofosfamida mediante pulverización de una suspensión acuosa que contiene uno o más agentes filmógenos según se han definido anteriormente, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, preferentemente de aproximadamente 22°C a aproximadamente 35°C, con especial preferencia de aproximadamente 24°C a aproximadamente 30°C. El flujo de pulverización durante la aplicación de la suspensión de película puede oscilar preferentemente en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 ml/min, en especial de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 ml/min por 4,5 kg de núcleos de comprimido.

El revestimiento con una película del núcleo que contiene trofosfamida o bien la aplicación de la suspensión acuosa arriba definida sobre el núcleo mediante pulverización no está sometido a ninguna limitación especial en lo referente al dispositivo a utilizar para ello y puede realizarse, por ejemplo, en una caldera para grageas. Además, también pueden aplicarse otros procedimientos de revestimiento por pulverización conocidos en la técnica, por ejemplo el procedimiento de lecho fluidizado, de *Accela-cota* o *Glatt-Coater* con la adaptación apropiada al procedimiento según la invención.

Sorprendentemente, con el procedimiento según la invención es posible impedir la descomposición hidrolítica del principio activo, trofosfamida, debido al contacto con la suspensión acuosa cumpliendo los parámetros de proceso arriba indicados. Además, el cumplimiento de estos parámetros de proceso o el control del proceso basado en los mismos tiene una importancia especial, ya que la trofosfamida tiene un punto de fusión relativamente bajo, de 51°C, y tiene tendencia a sinterizar a partir de aproximadamente 40°C. Por tanto, no es posible un calentamiento cualquiera del lecho del núcleo del comprimido, por ejemplo en una caldera para producir grageas, para la rápida evaporación del agua desde la suspensión de película.

En una forma de realización según la invención para la producción de comprimidos conteniendo trofosfamida recubiertos de película, primero se producen los núcleos de comprimido con una prensa rotativa tradicional para comprimidos. Aquí se utilizan los coadyuvantes usuales para comprimidos, como son ligantes, disgregantes y lubricantes. Los núcleos del comprimido así obtenidos se transforman en una caldera para producir grageas, donde se deberían tener en cuenta las cantidades del núcleo condicionadas por el tamaño de la misma. El lecho del núcleo en la caldera para producir grageas se mantiene en movimiento continuo por rotación continua de la caldera, mientras que se inyecta en el lecho del núcleo aire caliente adicional a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, preferentemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 28°C. Cuando el lecho del núcleo alcanza una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 28°C, se puede inyectar por pulverización a través de una tobera la suspensión acuosa que contiene uno o más agentes filmógenos, pudiendo realizarse esto de modo continuo a un caudal de, por ejemplo, 10 a 20 ml/min. La tobera utilizada según la invención, el caudal de pulverización y la presión en la caldera para producir grageas deben ajustarse de forma conocida a la cantidad de núcleos de comprimido. Bajo estas condiciones, el aire adicional caliente seca rápidamente el excedente de agua de la suspensión a aplicar y ya aplicada sobre el núcleo, de manera que el principio, trofosfamida, hidrolíticamente inestable, sólo entra en contacto con el agua durante un tiempo corto, evitando así su descomposición.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención sin que se consideren limitativos de la misma. Los parámetros y fórmulas indicados en los Ejemplos 1 y 3 se basan en una magnitud de carga de 30.000 núcleos de comprimido.

Ejemplo 1: Comprimidos de trofosfamida con una película que incluye un derivado de celulosa

El comprimido de trofosfamida recubierto de película se compone como sigue:

Componente	Cantidad
Núcleo de comprimido	
Trofosfamida	50,000 mg
Monohidrato de lactosa (Lactosa D10)	50,000 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	30,000 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Talco	9,000 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 V)	1,000 mg
Σ	150,000 mg
Película	
Hipromelosa (Pharmacoat)	3,428 mg
Polietilenglicol 6000	1,429 mg
Dióxido de titanio (Pretiox)	0,971 mg
Amarillo Sicovit 10 E172	0,143 mg
Dimeticona (Silfar SE4)	0,029 mg
Σ	6,000 mg
Comprimido recubierto con película	
Σ	156,000 mg

5 Los componentes indicados bajo "núcleo de comprimido" se tamizan y mezclan homogéneamente; para ello, se pueden utilizar los sistemas de mezcla habituales. A continuación se comprime la mezcla en polvo en una prensa rotativa formando comprimidos con un peso total de aproximadamente 150 mg.

10 Los núcleos de comprimido se transfieren a una caldera para la producción de grageas y se templean bajo rotación continua con aire caliente a aproximadamente 25°C. A través de una tobera se inyecta de forma continua, pulverizando sobre los núcleos de comprimido, la suspensión de película con los componentes indicados bajo "película", evaporándose el disolvente al mismo tiempo con el aire caliente.

En el ejemplo 3 se indican los parámetros del proceso para una carga de 30.000 comprimidos con película.

Ejemplo 2: Comprimido de trofosfamida con una película que contiene un derivado de poliácrito

15 La producción de comprimidos de trofosfamida con una película también es posible utilizando poliácridatos sustituidos, como eudragit NE. La composición del núcleo de comprimido es aquí la misma que en el ejemplo 1, variando únicamente los componentes de la película del comprimido.

En la siguiente tabla se indica la composición de cada comprimido recubierto con película:

Componente	Cantidad
Núcleo de comprimido	
Trofosfamida	50,000 mg
Monohidrato de lactosa (Lactose D10)	50,000 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	30,000 mg

Almidón de maíz	10,000 mg
Talco	9,000 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 V)	1,000 mg
Σ	150,000 mg
Película	
Talco	2,103 mg
Eudragit NE 30D	1,402 mg
Polietilenglicol 6000	0,701 mg
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,140 mg
Dióxido de titanio (Pretiox)	1,402 mg
Amarillo Sicovit 10 E172	0,126 mg
Carboximetilcelulosa-Na (Tylopur C30)	0,122 mg
Dimeticona (Silfar SE4)	0,014 mg
Σ	6,000 mg
Comprimido recubierto con película	
Σ	156,000 mg

La producción de los comprimidos con película se realiza de modo análogo a la descripción de los Ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 3: Parámetros de proceso para una carga de 30.000 comprimidos con película en la caldera de producción de grageas

5	Sistema de pulverización:	Optima E
	Revoluciones de la caldera de grageas:	6,5 min ⁻¹
	Temperatura del lecho de núcleo:	25°C
	Temperatura del aire adicional:	28°C
	Flujo de pulverización:	10-15 ml/min
10	Tobera:	0,8 mm
	Presión:	3,5 bar
	Tiempo de pulverización:	65 min
	Tiempo de secado:	5 min

15 Ejemplo 4: Comprimidos de trofosfamida recubiertos con una película que contiene un derivado de celulosa y dosificados a 100 mg

La producción del comprimido con película con una dosificación de 100 mg por cada forma de administración individual se realiza de modo análogo al Ejemplo 1 y Ejemplo 3; la composición se indica en la siguiente tabla:

Un comprimido de 100 mg trofosfamida recubierto con una película se compone como sigue:

Componente	Cantidad
Núcleo de comprimido	
Trofosfamida	100,000 mg

ES 2 427 818 T3

Monohidrato de lactosa (Lactose D10)	20,000 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	15,000 mg
Almidón de maíz	5,000 mg
Talco	9,000 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 V)	1,000 mg
Σ	150,000 mg
Película	
Hipromelosa (Pharmacoat)	3,428 mg
Polietilenglicol 6000	1,429 mg
Dióxido de titanio (Pretiox)	0,971 mg
Amarillo Sicovit 10 E172	0,143 mg
Dimeticona (Silfar SE4)	0,029 mg
Σ	6,000 mg
Comprimido recubierto con película	
Σ	156,000 mg

Ejemplo 5: Comprimido de trofosfamida con una película que contiene un derivado de celulosa y dosificados a 100 mg y con un peso de 200 mg

El comprimido de trofosfamida con película se compone como sigue:

Componente	Cantidad
Núcleo de comprimido	
Trofosfamida	100,000 mg
Monohidrato de lactosa (Lactose D10)	50,000 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	30,000 mg
Almidón de maíz	10,000 mg
Talco	9,000 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 V)	1,000 mg
Σ	200,000 mg
Película	
Hipromelosa (Pharmacoat)	5,142 mg
Polietilenglicol 6000	2,144 mg
Dióxido de titanio (Pretiox)	1,456 mg
Amarillo Sicovit 10 E172	0,215 mg
Dimeticona (Silfar SE4)	0,044 mg
Σ	9,000 mg
Comprimido recubierto con película	

Σ	209,000 mg
---	------------

La producción del comprimido con película se realiza de manera análoga a la descripción del Ejemplo 1 y del Ejemplo 3.

Ejemplo 6: Estabilidad de almacenamiento de un comprimido de trofosfamida con película según el Ejemplo 1

5 Al almacenar comprimidos de trofosfamida con película según el Ejemplo 1 a 25°C se obtuvieron los siguientes datos:

	inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
contenido	100%	100%	99%	99%	100%

REIVINDICACIONES

1. Comprimido recubierto con película que comprende un núcleo conteniendo trofosfamida y una película que se obtiene por la aplicación sobre el núcleo de una suspensión acuosa que contiene uno o más agentes filmógenos.
- 5 2. Comprimido recubierto con película según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de trofosfamida como principio activo farmacéutico oscila en el rango de 20 mg a 200 mg por cada comprimido con película.
3. Comprimido recubierto con película según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque tiene un peso total dentro en el rango de 100 mg a 300 mg.
- 10 4. Comprimido recubierto con película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el porcentaje de película está en el rango del 1% al 15% con respecto al peso total del comprimido con película.
5. Comprimido recubierto con película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el porcentaje de los uno o más agentes filmógenos está en el rango del 30% al 70% con respecto al peso total de la película.
- 15 6. Comprimido recubierto con película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente filmógeno se selecciona de entre el grupo consistente en derivados de celulosa, derivados de polivinilo y derivados de ácido poli(met)acrílico.
7. Procedimiento para la producción de un comprimido recubierto con película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el recubrimiento del núcleo que contiene la trofosfamida se lleva a cabo mediante pulverización sobre el núcleo de una suspensión acuosa que contiene uno o más agente filmógenos a una temperatura de 20°C a 40°C.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el caudal de pulverización para la aplicación de la suspensión acuosa está en el rango de 5 a 25 ml/min.
9. Procedimiento según la reivindicación 7 ó 8, caracterizado porque la aplicación de la película se lleva a cabo en una caldera de producción de grageas o mediante un procedimiento de lecho fluidificado, *Accela-cota* o *Glatt-Coater*.
- 25