

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 791**

51 Int. Cl.:

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2003** **E 07005463 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 1790347**

54 Título: **Formulación de ibandronato de altas dosis**

30 Prioridad:

20.12.2002 EP 02028745

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:

KAESTLE, HANS-G. y
MEYER, BERNARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 530 791 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).

DESCRIPCION

Formulación de ibandronato de altas dosis

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica para la aplicación oral consistente en una dosis alta de bisfosfonatos o sales fisiológicamente seguras de los mismos como sustancia activa y a un proceso para la preparación de tales composiciones.

10 Los derivados del ácido aminoalquil-1,1-difosfónico (de ahora en adelante denominado por el término general bisfosfonatos) son importantes agentes farmacéuticos en el tratamiento de enfermedades óseas y algunos trastornos del metabolismo del calcio tales como hipercalcemia, osteoporosis, osteolisis tumoral, enfermedad de Paget, etc.

Los bisfosfonatos como agentes farmacéuticos están descritos por ejemplo en EP-A-170.228, EP-A-197.478, EP-A-22.751; EP-A-252.504, EP-A- 252.505, EP-A-258.618, EP-A-350.002, EP-A-273.190, WO-A-90/00798.

15 Formas farmacéuticas de los bisfosfonatos actualmente comercializados son formulaciones orales (comprimidos o cápsulas) o soluciones para inyección intravenosa o infusión. Todas ellas son sistémicamente bien toleradas cuando se administran en dosis terapéuticas. No obstante, los bisfosfonatos como clase son irritantes para la piel y membranas mucosas y cuando se administran oralmente sobre una base continua puede acabar en efectos secundarios del tracto digestivo, por ejemplo, eventos adversos esofágicos o trastornos gastrointestinales. En
20 consecuencia, y debido a su baja biodisponibilidad oral, la ruta oral de administración tiene, hasta la fecha, que seguir las recomendaciones inconvenientes del uso para el paciente.

25 Tal como se describe, los bisfosfonatos están aceptados para proporcionar una fuerte eficacia en la gestión de la osteoporosis. No obstante, dadas las restricciones de la administración relacionada con la baja biodisponibilidad oral y potencial para los efectos secundarios gastro-intestinales, existe una oportunidad clara para los regímenes que ofrecen una conveniencia mejorada y flexibilidad, dirigiendo hacia un mayor nivel de cumplimiento y superior gestión de pacientes / satisfacción.

30 Además se ha encontrado en el programa de desarrollo clínico del Ibandronato, que el Ibandronato muestra una eficacia en la reducción de fracturas con un intervalo libre de fármaco entre la administración diaria. Ha sido bastante inesperado que el beneficio de la reducción de fracturas pudiese derivar de una administración semanal o mensual de un bisfosfonato oral con un esquema de administración simple o múltiple de comprimidos.

35 Para este propósito debe prepararse una nueva composición que comprenda una dosis alta de hasta por ejemplo 250 mg, de preferencia que comprenda 150 mg o 100 mg de un derivado de bisfosfonato, especialmente de ibandronato o sus sales fisiológicamente seguras, que por una parte tenga un ratio aumentado de sustancias activas frente a excipientes y por otra parte que reúna las exigencias de estabilidad.

40 Se ha encontrado que la estabilidad de estas formulaciones de altas dosis está sustancialmente incrementadas por la adición de desintegrantes ya en el paso de granulación junto con el ingrediente activo y con una parte de material de relleno. Tales composiciones son fácilmente disueltas y poseen una estabilidad incrementada en su almacenamiento con respecto a la temperatura y a la humedad.

45 Se describe aquí una composición farmacéutica que comprende hasta 250 mg, preferiblemente hasta 200 mg, especialmente comprendiendo de 150 mg a 100 mg de un bisfosfonato, especialmente ibandronato o una sal respectiva fisiológicamente segura como una sustancia activa.

50 Los siguientes bisfosfonatos son sustancias activas que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma de ácidos libres o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, particularmente sales de sodio:

(4-amino-1-hidroxibutilideno)bis-fosfonato (alendronato),
(diclorometileno)bis-fosfonato (clodronato),
[1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]bis-fosfonato (EB-1053),
(1-hidroxietilideno)bis-fosfonato (etidronato),
55 [1-hidroxi-3-(metil pentil amino)propilideno]bis-fosfonato (ibandronato),
[Cicloheptilamino)-metileno]bis-fosfonato (incadronato),
(6-amino-1-hidroxihexilideno)bis-fosfonato (neridronato),
[3-(dimetilamino)-1-hidroxi-3-propilideno]bis-fosfonato (olpadronato),
(3-amino-1-hidroxi-3-propilideno)bis-fosfonato (pamidronato),
60 [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etileno]bis-fosfonato (risedronato),
[(4-clorofenil)tiol]-metileno]bis-fosfonato (tiludronato),
[1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridin-3-il etilideno]bis-fosfonato (YH 529),
[1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno]bis-fosfonato (zoledronato);
especialmente [1-hidroxi-3-metil pentilamino)propiliden]bis-fosfonato (ibandronato).

65 Dichas sustancias y su preparación son conocidas y descritas, por ejemplo, en las siguientes referencias:

Patente Estadounidense No. 4.705.651 (Alendronato), Patente Estadounidense No. 4.927.814 (Ibandronato), Patentes Estadounidenses Nos. 3.468.935, 3.400.147, 3.475.486 (Etidronato), O.T. Quimbi et al, J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) (Clodronato) y Patente Estadounidense No. 4.505.321 (Risedronato) y Patentes Estadounidenses Nos. 4.134.969 y 3.962.432 (Pamidronato), Patente Estadounidense No. 5.130.304 (EB-1053), Patente Estadounidense No. 4.970.335 (Incadronato), Patente Belga No. 885139 (Neridronato), Patente Estadounidense No. 4.054.598 (Olpadronato), Patentes Estadounidenses Nos. 4.746.654, 4.876.248 y 4.980.171 (Tiludronato), Patente Estadounidense No. 4.990.503 (IH 529), Patente Estadounidense No. 4.939.130 (Zoledronato) y patente estadounidense nº 6.294.196 (Ibandronato).

Son preferidas las composiciones que comprenden el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sus sales fisiológicamente seguras y composiciones que comprenden el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sus sales fisiológicamente seguras como ingredientes activos, respectivamente. Ibandronato o una sal fisiológicamente segura del mismo es una sustancia activa particularmente preferida, particularmente en forma de Na-Ibandronato monohidrato.

La composición además comprende adyuvantes tales como enlazantes por ejemplo polivinilpirrolidona (por ejemplo ®Povidone) o hidroxipropilmetil celulosa, por ejemplo Pharmacoat®, rellenos por ejemplo lactosa en forma de hidrato o anhidrato, celulosa en forma microcristalina o fibrosa por ejemplo Avicel®, o almidón, desintegrantes por ejemplo polivinil pirrolidona entrecruzada (por ejemplo Crospovidone® USPNF) o carmelosa cruzada, lubricantes por ejemplo ácido esteárico o estearato magnésico, y reguladores de flujo por ejemplo dióxido de silicio coloidal.

La forma preferida de la composición son comprimidos preferiblemente recubiertos por una mezcla de película cubridora y un plastificante. Tales mezclas de películas cubridoras y plastificantes son conocidas por las personas conocedoras de la materia.

Así pues el invento se refiere a un comprimido que contiene como sustancia activa hasta 250 mg de bisfosfonatos o sus sales o hidratos fisiológicamente activos para aplicación oral, en donde el grano de comprimido consiste de 30,0 a 36,0, preferiblemente de 33,3% de sustancia activa; de 4,0 a 6,0, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de enlazante; de 39,6 a 59,4, preferiblemente de 47,0 a 52,0 % por peso de relleno; de 4,5 a 5,5, preferiblemente de 4,8 a 5,2 % por peso de desintegrante; de 1,8 a 2,2, preferiblemente de 1,9 a 2,1 % por peso de lubricante; y de 0,9 a 1,1, preferiblemente de 0,95 a 1,05 % por peso de regulador de flujo, caracterizado porque el desintegrante se adiciona al granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.

De preferencia la sustancia activa es ibandronato o una sal del mismo fisiológicamente segura; de preferencia el ligante es polivinilpirrolidona; los rellenos preferidos son lactosa en forma de hidrato o anhidrato, o celulosa en forma microcristalina o fibrosa; y un desintegrante preferido es polivinilpirrolidona reticulada.

Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la aplicación oral que comprende altas dosis de bisfosfonatos, especialmente ibandronato o una sal respectiva fisiológicamente segura. De acuerdo con la invención la composición farmacéutica se prepara

- mediante granulación húmeda del bisfosfonato o sal farmacéuticamente aceptable en presencia de adyuvantes tales como el enlazante y

una parte de rellenos mencionados antes, caracterizados en que el desintegrante se añade a la mezcla de granulación;

- fluidificando la mezcla de granulación de una forma conocida per se;

- secando subsiguientemente el granulado húmedo y tamizando el granulado seco a través de un tamiz con una amplitud de malla adecuada;

- añadiendo los adyuvantes restantes tales como el relleno, lubricante y reguladores de flujo mencionados antes y mezclando las mezclas

antes de procesarlo mediante técnicas conocidas per se para formar composiciones farmacéuticas.

En una forma preferida de la invención la sustancia activa, una parte del relleno, y el desintegrante en forma de polvo seco se granulan rociando una solución de enlazante acuosa en la mezcla en polvo. El proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, de preferencia alrededor de 70°C.

El material granulado rociado se seca luego preferiblemente a una temperatura de 60 a 80°C, de preferencia alrededor de 70°C y subsiguientemente cribado a través de un tamiz fino; el granulado seco se mezcla con la cantidad restante de relleno, lubricante, y regulador de flujo que han pasado previamente a través de un tamiz fino. La mezcla final se prensa luego para formar granos de comprimidos que se recubren con una suspensión recubridora usando agua purificada y una mezcla de película recubridora.

El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo como sigue:

a) disolviendo el enlazante, preferiblemente Povidone (K25) en agua purificada;

b) cargando un secante, preferiblemente un secante de lecho fluido con el bisfosfonato, preferiblemente con la sal monosódica (IH_2O) de ácido

Ibandrónico, una parte del relleno preferiblemente con lactosa monohidrato y hasta un 60 % en peso de la cantidad total de celulosa

microcristalina, y el desintegrante;

c) granulando por rociado los materiales brutos del paso b) a una temperatura de alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a),

d) secando el material granulado rociado del paso c) a una temperatura de alrededor de 60 a 80°C, de preferencia 70°C (punto de ajuste de la

temperatura del aire de entrada) y subsecuentemente cribando el intermedio seco a través de un tamiz fino;

e) mezclando el granulado del paso e) con la cantidad restante del relleno por ejemplo, celulosa microcristalina, el lubricante, preferiblemente

ácido esteárico y el regulador de flujo, por ejemplo sílice coloidal anhidro que ha pasado previamente a través de un tamiz fino (por ejemplo,

1mm);

f) comprimiendo la mezcla final de e) en granos de comprimidos; y recubriendo el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua

purificada y una mezcla de película recubridora que comprende por ejemplo hipromelosa, dióxido de titanio y talco (la mezcla se adquiere en

el mercado por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000.

Los adyuvantes son conocidos en el campo y están comercialmente disponibles.

La invención se explicará ahora en más detalle con referencia a los ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1:

la preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 150 mg de sustancia activa se lleva a cabo como sigue:

1. Disolver Povidone (K25®) en agua purificada.
2. Cargar un secante de lecho fluido con la sal monosódica (IH_2O) de ácido Ibandrónico, lactosa monohidrato, crospovidona y celulosa microcristalina. Crospovidona y la celulosa microcristalina se pasaron a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1mm) antes de mezclar.
3. Rociar el granulado de los materiales brutos del paso 2 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno) con el fluido de granulación del paso 1.
4. Realizar un secado final del material granulado rociado del paso 3 a 70°C (punto de ajuste de temperatura del aire interno).
5. Cribar el intermediario granulado seco a través de un tamiz fino (por ejemplo perforaciones de 2 mm) y
6. cuando sea necesario, repetir los pasos de 1-5 para obtener el tamaño final del lote.
7. Mezclar el granulado del paso 6 en un recipiente mezclador con celulosa microcristalina, ácido esteárico y sílice coloidal anhidro. La celulosa microcristalina, el ácido esteárico y el sílice coloidal anhidro se pasaron a través de un tamiz fino (por ejemplo, 1 mm) antes de mezclar.
8. Comprimir la mezcla final del paso 7 en granos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria.
9. Preparar la suspensión recubridora usando agua purificada, mezcla de película recubridora que comprende hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%); la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry® 00A28646) y Macrogol 6000®.
10. Rociar la suspensión recubridora del paso 9 sobre los granos de comprimidos utilizando una unidad recubridora.

La composición de los comprimidos es la que sigue:

Grano de comprimido		
Ácido Ibandrónico	150,0 mg	--
- como sal monosódica (IH_2O) de ácido Ibandrónico		168,75 mg
Povidona (K25®)		22,5 mg
Lactosa, monohidrato		162,75 mg
Celulosa, microcristalina		60,0 mg
Crospovidona		22,5 mg
ácido esteárico 95		9,0 mg
Sílice, coloidal anhidro		4,5 mg
Película recubridora		
Mezcla de película recubridora *		12,75 mg
Macrogol 6000		2,25 mg

*esta mezcla de película recubridora contiene: hipromelosa (60,5%), dióxido de titanio (29%) y talco (10,5%); la mezcla se obtiene del mercado (por ejemplo, Opadry® 00A28646)

ES 2 530 791 T3

El peso del grano es de 450 mg y el peso total del comprimido es 465 mg, la cantidad de sustancia activa por comprimido es equivalente a 150 mg de ácido ibandrónico libre.

- 5 Ejemplo 1a: para una partida de 110 000 comprimidos
1. Se cargó un recipiente apropiado con 14,850 kg de agua desmineralizada y se adicionó 2,475 kg de Povidone K25[®] bajo constante agitación. El tiempo de adición fue de alrededor de 15 minutos.
 2. Se cargó un secador de lecho fluido con 18.563 kg de sal mono sódica de ácido ibandrónico, 17,903 kg de monohidrato de lactosa 100,
10 4,125 kg de Avicel PH102[®] y 2,475 kg de Crospovidone CL[®].
 3. Se mezclaron los componentes y se granularon por pulverización a una temperatura de 70°C con la solución acuosa de Povidone K25[®] antes preparado que se adicionó a 300 g/min con una presión de 2,5 bar.
 - 15 4. Luego se secó el granulado en un secador de lecho fluido a 70°C; y
 5. a continuación se tamizó (mallas de 2,0 mm) para dar 44,540 kg de material granulado seco.
 6. Se tamizó 2,426 kg de AVICEL PH-102[®], 0,970 kg de ácido esteárico y 0,4850 kg de ácido silícico AEROSIL 200[®] y se adicionó al material granulado secado (44,650 kg), se mezclaron los componentes; y
 - 20 7. Se comprimió la mezcla final para formar granos de comprimido, rendimiento 103 244 granos.
 8. Se preparó una suspensión de recubrimiento disolviendo 0,290 g de PEG 6000[®] (MACROGOL) 6000) en 7,743 kg de agua desmineralizada y dispersando a continuación 1,645 kg de OPADRY00A28646[®] en esta solución.
 - 25 9. Se recubrieron los granos con la suspensión de revestimiento bajo condiciones corrientes.
- Los comprimidos tienen la composición y el peso dado en el ejemplo 1.

Ejemplo 2:

- 30 la preparación de un comprimido recubierto por una película que contiene 100 mg de sustancia activa se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 1:
- | | | |
|--|----------|-----------|
| Grano de comprimido | | |
| Ácido ibandrónico | 100,0 mg | -- |
| - como sal monosódica (1H ₂ O) de | | |
| 35 Ácido ibandrónico | | 112,50 mg |
| Povidona (K25) | | 15,0 mg |
| Lactosa, monohidrato | | 108,50 mg |
| Cellulosa, microcristalina | | 40,0 mg |
| Crospovidona | | 15,0 mg |
| 40 Ácido esteárico 95 | | 6,0 mg |
| Sílice, coloidal anhidro | | 3,0 mg |
| Película recubridora | | |
| Mezcla de película recubridora * | | 10,20 mg |
| Macrogol 6000 | | 1,80 mg |
| 45 *composición como se menciona en el ejemplo 1 | | |

El peso del grano es de 300 mg y el peso total del comprimido es de 312 mg, la cantidad de sustancia activa por comprimido es equivalente a 100 mg de ácido ibandrónico libre.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que contiene como sustancia activa hasta 250 mg de bisfosfonatos o sales o hidratos fisiológicamente seguros del mismo para aplicación oral
 5 en donde el grano de comprimido consiste en
- 30,0 a 36,0 % de sustancia activa
 4,0 a 6,0% por peso de enlazante;
 39,6 a 59,4 por peso de relleno;
 10 4,5 a 5,5% por peso de desintegrante;
 1,8 a 2,2% por peso de lubricante; y
 0,9 a 1,1% por peso de regulador de flujo,
 caracterizado porque el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno.
- 15 2. Un comprimido de conformidad con la reivindicación 1, en donde el grano del comprimido consiste de 33,3% de sustancia activa;
 4,8 a 5,2 % en peso de ligante;
 47,0 a 52,0 % en peso de relleno;
 20 4,8 a 5,2% en peso de desintegrante;
 1,9 a 2,1 % en peso de lubricante; y
 0,95 a 1,05% en peso de regulador de fluidez.
- 25 3. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde los bisfosfonatos o sales o hidratos fisiológicamente seguros son alendronato, clodronato, EB-1053, etidronato, ibandronato, incadronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529 u ozoledronato en forma del ácido libre o una sal o hidrato farmacéuticamente compatible, particularmente la sal sódica.
- 30 4. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende el equivalente de 150 mg de bisfosfonatos o sales o hidratos fisiológicamente seguros como ingrediente activo.
5. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende el equivalente de 100 mg de bisfosfonatos o sales o hidratos fisiológicamente seguros como ingrediente activo.
- 35 6. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en donde la sustancia activa es ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo.
7. Una composición farmacéutica que contiene
- | | | | |
|----|---|----------|-----------|
| 40 | Ácido ibandrónico | 100,0 mg | -- |
| | - como sal monosódica (1H ₂ O) | | |
| | de ácido ibandrónico | | 112,50 mg |
| | Povidone (K25) | | 15,0 mg |
| | Lactosa, monohidrato | | 108,50 mg |
| 45 | Celulosa, microcristalina | | 40,0 mg |
| | Crospovidona | | 15,0 mg |
| | Ácido esteárico 95 | | 6,0 mg |
| | Sílice, coloidal anhidro | | 3,0 mg |
| | Película recubridora | | |
| 50 | Mezcla de película recubridora * | | 10,20 mg |
| | Macrogol 6000® | | 1,80 mg |
8. Un comprimido según la reivindicación 1, que contiene
- | | | | |
|----|--|-----------|-----------|
| 55 | Ácido ibandrónico | 150,0 mg | -- |
| | - como sal monosódica (1H ₂ O) de | | |
| | ácido ibandrónico | 168,75 mg | |
| | Povidona (K25) | | 22,5 mg |
| | Lactosa, monohidrato | | 162,75 mg |
| 60 | Celulosa, microcristalina | | 60,0 mg |
| | Crospovidona | | 22,5 mg |
| | Ácido esteárico 95 | | 9,0 mg |
| | Sílice, anhidro coloidal | | 4,5 mg |
| | Película recubridora | | |
| 65 | Mezcla de película recubridora | | 12,75 mg |
| | Macrogol 6000 | | 2,25 mg |

9. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dicho proceso comprende

- 5 a) rociar en granulado el bisfosfonato, una parte del relleno y el desintegrante con una solución del enlazante en agua purificada a una temperatura de alrededor de 70°C;
- b) secar el material granulado a una temperatura de alrededor de 70°C y subsecuentemente cribado del intermedio seco a través de un tamiz fino;
- 10 c) mezclar el granulado con la cantidad restante del relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que se pasó previamente a través de un tamiz fino;
- d) comprimir la mezcla final en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua purificada y
- 15 una mezcla de película-recubrición.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, dicho proceso comprende

- a) disolver el enlazante en agua purificada;
- 20 b) cargar un secante con el bisfosfonato, una parte del relleno, y el desintegrante;
- c) granular por rociado los materiales brutos del paso b) a una temperatura de alrededor de 70°C con el fluido de granulación del paso a);
- d) secar el material granulado por rociado del paso c) a una temperatura de alrededor de 70°C y subsiguientemente cribado del intermedio
- 25 secado a través de un tamiz fino;
- e) mezclar el granulado del paso d) en un mezclador con la cantidad restante de relleno, el lubricante, y el regulador de flujo que ha pasado previamente a través de un tamiz fino;
- f) comprimir la mezcla final de e) en granos de comprimidos; y recubrir el comprimido con una suspensión recubridora utilizando agua
- 30 purificada y una mezcla de película recubrimiento.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizada en que el bisfosfonato es sal monosódica (1H₂O) de ácido ibandronico.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado en que el desintegrante es crospovidona.

13. Un comprimido obtenible mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.