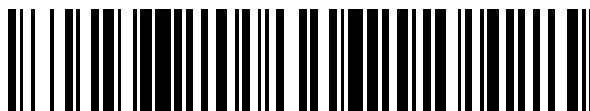


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 316**

51 Int. Cl.:

A61J 1/00 (2006.01)

A61J 1/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2011** **E 11702988 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016** **EP 2672945**

54 Título: **Formas estabilizadas de envasado de sevelamer**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2016

73 Titular/es:

SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6503 GN Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

BAKKER-HOLMDAHL, LISA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 563 316 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).

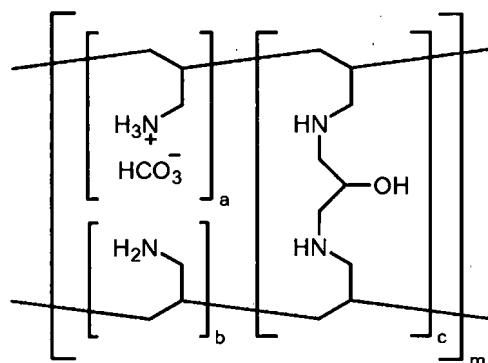
DESCRIPCIÓN

Formas estabilizadas de envasado de sevelamer

- 5 La presente invención se refiere a un método y una forma de envasado para garantizar la estabilidad de las propiedades organolépticas de composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente farmacéutico activo sevelamer.

Antecedentes de la invención

- 10 El sevelamer es un polímero de unión a fosfato no absorbido usado en el tratamiento para el control del fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD). Es un producto de reticulación de polialilamina con epíclorhidrina y su estructura química es como sigue:



a, b = número de grupos amino primarios (a + b = 9) c = número de grupos de reticulación (c = 1) m = número alto para indicar la red extendida del polímero

- 15 El compuesto contiene aminas múltiples que se protonan parcialmente en el intestino e interactúan con iones fosfato a través de enlaces iónicos y de hidrógeno. Mediante las uniones fosfato en el tracto gastrointestinal que facilitan la excreción de fósforo en las heces, el sevelamer disminuye la concentración de fósforo en plasma. El uso del sevelamer y sus composiciones farmacéuticas y los procesos para su preparación se divulgan en los documentos WO 2006/008651, EP 0716606, EP 0831857, EP 1133989 y EP 1676581.

- 20 El sevelamer puede formar sales de adición de ácidos y actualmente se comercializa, entre otras, en forma de comprimidos para administración oral, ya sea como carbonato de sevelamer (Renvela®) y/o como clorhidrato de sevelamer (Renagel®). Los comprimidos recubiertos con película Renvela® contienen celulosa microcristalina, cloruro de sodio, estearato de cinc, hipromelosa y monoglicéridos diacetilados como ingredientes inactivos. Los comprimidos recubiertos con película Renagel® contienen hipromelosa, monoglicérido diacetilado, dióxido de silicio coloidal y ácido esteárico como ingredientes inactivos.

- 30 La dosis terapéutica de sevelamer es muy alta; los comprimidos comercializados de sevelamer comprenden 400 u 800 mg de la sustancia activa por comprimido y la dosis terapéutica puede ser de hasta 14 g por día. Por consiguiente, los comprimidos comercializados se envasan en botes de plástico que comprenden grandes cantidades (30-360 unidades) de comprimidos; por lo tanto, cada forma de envasado puede contener de 12 a 288 gramos de la sustancia activa, que es una cantidad extraordinariamente alta en comparación con las dosis de envasado totales usadas en la industria farmacéutica.

- 35 No se sabe nada en los documentos anteriores de la técnica públicamente disponibles sobre la estabilidad a largo plazo de los comprimidos de sevelamer. Aparentemente, los comprimidos comercializados de sevelamer cumplen los criterios generales de estabilidad, es decir, la naturaleza y cantidad de los productos secundarios y los productos de degradación están dentro de los límites que permiten la administración segura del producto medicinal por el paciente durante toda la vida útil aprobada del producto.

- 45 No obstante, el presente inventor ha observado que los lotes de comprimidos de sevelamer, cuando se envasan en un recipiente de plástico y se someten a ensayos de estabilidad a largo plazo, particularmente a una temperatura y contenido de humedad ambiental elevados, a menudo presentan un olor desagradable al abrir el recipiente después de un cierto tiempo. Si bien la técnica anterior es consciente de la importancia de controlar la humedad, el problema del olor no se ha abordado en la técnica anterior, aunque parece que es inherente a la mayoría de las composiciones de comprimidos de sevelamer hasta cierto punto. Por lo tanto, sin desear quedar ligado a teoría alguna, el inventor especula que el olor es el resultado de un proceso lento de degradación relacionado con el polímero sevelamer, no observable por métodos convencionales. Dicho proceso probablemente no es peligroso para el paciente; sin embargo, el olor resultante definitivamente afecta a la comodidad del paciente en cada apertura del recipiente de plástico.

Por lo tanto, existe una necesidad de una cierta mejora en la técnica. En particular, existe una necesidad objetivo de

estabilización y/o mejora de las propiedades organolépticas del producto medicinal que comprende sevelamer, particularmente en términos de hedor; dicha estabilización, aunque no afecta a la actividad y seguridad del fármaco, evitará la potencial incomodidad del paciente cuando se usa el producto médico, particularmente cuando se usa un producto médico que está cerca de su fecha de caducidad.

5

Sumario de la invención

Como una realización de ejemplo, se proporciona una forma de envasado para almacenar una composición farmacéutica que comprende sevelamer, preferentemente una pluralidad de comprimidos, en la que dicha forma de envasado comprende

10

- un primer recipiente impermeable al gas, preferentemente un recipiente de plástico, adaptado para contener una composición farmacéutica que comprende sevelamer, preferentemente una pluralidad de comprimidos de sevelamer, más preferentemente de un tamaño que permite contener al menos 12 g de la sustancia activa de sevelamer dentro de dicha composición farmacéutica, y
- un segundo recipiente permeable al gas adaptado para contener un material de superficie activa, preferentemente sílice, estando dicho recipiente en contacto gaseoso con el primer recipiente, normalmente estando situado dentro del primer recipiente.

15

En particular, el segundo recipiente es una bolsa de plástico o de papel permeable al gas y/o se representa por un área separada en el primer recipiente separado del resto del primer recipiente mediante una barrera permeable al gas.

20

En particular, se ponen al menos 30 comprimidos de sevelamer en el primer recipiente.

25

En particular, cada comprimido de sevelamer comprende al menos 400 mg de la sustancia activa, calculado sobre una base anhidra.

Adicionalmente divulgado, se proporciona un proceso para proporcionar una composición farmacéutica envasada que comprende sevelamer, caracterizado por que una etapa de llenado del primer recipiente impermeable al gas con una composición farmacéutica, normalmente una pluralidad de comprimidos, que comprende sevelamer y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, va acompañada de una etapa de llenado de una dosis de un material de superficie activa en un segundo recipiente permeable al gas y la colocación del segundo recipiente en contacto gaseoso con el primer recipiente.

30

35

La invención se refiere al uso de un gel de sílice, para

- a) La estabilización de las propiedades organolépticas de las composiciones farmacéuticas y/o formas del fármaco que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden; y/o
- b) La mejora de las propiedades organolépticas de las composiciones farmacéuticas y/o formas del fármaco que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden.

40

Descripción detallada de la invención

Las realizaciones de ejemplo se refieren a una forma de envasado y un proceso que contribuyen a la estabilización y/o mejora de las propiedades organolépticas, en particular del hedor, de composiciones farmacéuticas que contienen sevelamer, normalmente composiciones de comprimidos.

45

Como se ha explicado anteriormente, puede aparecer un problema de olor desagradable del contenido de un recipiente que contiene composiciones de sevelamer, particularmente comprimidos, si dicho recipiente se ha abierto tras un periodo largo de almacenamiento en un estado cerrado. Aparentemente, los compuestos que contribuyen al olor se liberan, aunque en una cantidad mínima, durante todo el periodo de almacenamiento de las composiciones de sevelamer en el recipiente. En un momento determinado, su concentración en este volumen limitado supera el umbral detectable por las fosas nasales humanas y comienza a afectar a la comodidad del paciente en cada apertura del recipiente.

50

55

Como no se conoce la naturaleza de los componentes olorosos, es difícil encontrar una manera de cómo minimizar su liberación durante el almacenamiento. En cambio, ahora parece más eficaz atraparlos, cuando quiera que se liberen, en un medio adecuado, en el que no afecten la apreciación del paciente.

60

En la técnica anterior no se ha proporcionado una solución al problema de minimizar el hedor desagradable de las composiciones que comprenden sevelamer.

Se ha encontrado que los productos gaseosos que causan el olor desagradable de las composiciones que comprenden sevelamer, normalmente comprimidos, en un recipiente pueden absorberse eficazmente y/o absorberse mediante material(es) de superficie activa. También se ha descubierto, de manera ventajosa, que el material de

65

superficie activa no necesita colocarse en contacto directo con la composición de sevelamer, pero puede colocarse en un segundo recipiente separado, aunque suficientemente permeable al gas. De este modo, por ejemplo, puede prevenirse una contaminación de la superficie del medicamento que comprende sevelamer por el material de superficie activa.

5 Por lo tanto, se divulga una forma de envasado para almacenar una composición farmacéutica que comprende sevelamer y/o su sal farmacéuticamente aceptable, normalmente clorhidrato y/o carbonato (a continuación a menudo simplemente referido como sevelamer) y, más normalmente, una pluralidad de comprimidos que comprenden sevelamer, en la que dicha forma de envasado minimiza la incomodidad del paciente asociada con un hedor desagradable liberado con el tiempo durante el almacenamiento. La forma de envasado comprende un primer recipiente impermeable al gas adaptado para contener una composición farmacéutica que comprende sevelamer, preferentemente una pluralidad de comprimidos de sevelamer, y un segundo recipiente permeable al gas adaptado para contener un material de superficie activa, estando dicho recipiente en contacto gaseoso con el primer recipiente. El "contacto gaseoso" significa que el ambiente gaseoso del primer recipiente puede penetrar libremente en el ambiente gaseoso del segundo recipiente, y *viceversa*. Normalmente, el segundo recipiente se coloca dentro del primer recipiente.

20 El primer recipiente, en el que se coloca la composición que comprende sevelamer, es, en general, un vial de vidrio o plástico equipado con un tapón o tapa adecuado, por ejemplo un tapón de rosca. El material plástico del recipiente puede ser una poliolefina, por ejemplo un polietileno, polipropileno etc., un copolímero de etileno/acetato de vinilo, polietilentereftalato, cloruro de polivinilo etc., incluyendo películas multicapa que comprenden dichos materiales y/o una laminación de aluminio o dióxido de silicio colocados sobre la superficie del recipiente. El tamaño del recipiente normalmente es tal que al menos 30 comprimidos que comprenden sevelamer pueden colocarse en el mismo; por ejemplo, se colocan en él 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 y, como en cierta realización, 360 comprimidos. Los comprimidos pueden comprender al menos 400 mg de la sustancia activa, calculado sobre una base anhidra, normalmente 400 mg u 800 mg de la sustancia activa. Por lo tanto, el tamaño del recipiente normalmente es tal que puede contener al menos 12 g de sevelamer dentro de una composición farmacéutica. La sustancia activa puede ser sevelamer y/o su sal farmacéuticamente aceptable, normalmente clorhidrato y/o carbonato.

30 A continuación, la forma de envasado también comprende un segundo recipiente permeable al gas, estando en contacto gaseoso con el primer recipiente y normalmente colocado dentro del primer recipiente, y comprendiendo un material de superficie activa en el mismo. El contenido del segundo recipiente se separa completamente del contacto directo con el contenido del primer recipiente, sin embargo, el material del que se fabrica el recipiente más pequeño tiene que atravesar al menos un porcentaje determinado de la superficie del recipiente que permite al ambiente gaseoso del primer recipiente penetrar en el recipiente más pequeño y *viceversa*. Por lo tanto, los productos gaseosos, siempre que estén presentes y/o se liberen en el espacio del primer recipiente, pueden también llegar al espacio del segundo recipiente y entrar en contacto el contenido de los mismos.

40 Normalmente, el segundo recipiente es una bolsa de papel o plástico llenada con el material de superficie activa y colocada dentro del primer recipiente. El material plástico, del que se fabrica la bolsa, normalmente es un polímero permeable al gas incluyendo, pero sin limitación, polietileno, polipropileno, poliamida, cloruro de polivinilo. La bolsa también puede fabricarse a partir de material impermeable al gas, sin embargo, un porcentaje determinado de la superficie de la bolsa debe comprender una "ventana" permeable al gas, a través de la que pueda asegurarse el equilibrio del ambiente gaseoso en ambos recipientes.

45 En una disposición alternativa, el material de superficie puede colocarse en una parte separada adecuadamente del primer recipiente. Normalmente, dicho material de superficie activa puede colocarse en un área bajo la tapa de rosca e inmovilizarse ahí por medio de una barrera permeable al gas, por ejemplo una lámina de papel o plástico. En otra disposición posible, el material de superficie activa puede colocarse en el fondo del primer recipiente y después cubrirse con una barrera permeable al gas, que luego formaría el nuevo fondo del primer recipiente. De nuevo, "permeable al gas" significa en el presente documento que al menos una parte determinada de la superficie de la barrera es permeable al gas, mientras que el resto puede ser impermeable al gas. Por ejemplo, una barrera fabricada de un material impermeable al gas diferente puede comprender una cantidad determinada de aperturas cubiertas por una fina lámina de un material permeable al gas. El material que asegura la permeación de los gases dentro del recipiente puede ser cualquier material que lo permita; sin embargo, preferentemente, dicho material es farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, dicho material puede ser el mismo que el de la lámina de plástico útil para la fabricación de las bolsas y como se ha indicado anteriormente.

60 El "material de superficie activa" útil en los productos y procesos de la presente invención es un material/agente que puede absorber o adsorber moléculas en la fase gaseosa y se limita a un gel de sílice. Las alternativas no reivindicadas incluyen silicato de aluminio; un aluminosilicato de metal alcalino y/o metal alcalinotérreo; una zeolita; y carbón activado; o una combinación de los mismos.

65 La cantidad del material de superficie activa que se va a colocar en el segundo recipiente depende de la cantidad total de sevelamer presente en la composición farmacéutica colocada en el primer recipiente. Normalmente, pueden usarse de 0,1 g a 5 g, más preferentemente de 0,5 g a 4 g, del material de superficie activa por 100 g de sevelamer.

La forma de envasado para almacenar una composición farmacéutica que comprende sevelamer, normalmente comprimidos que comprenden sevelamer, puede realizarse mediante un proceso caracterizado por que una etapa de llenado de un primer recipiente impermeable al gas con una composición, normalmente una pluralidad de comprimidos, que comprende sevelamer y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, va acompañada de una etapa de llenado de una dosis de un material de superficie activa en un segundo recipiente permeable al gas y la colocación del segundo recipiente en contacto gaseoso con el primer recipiente.

El orden de estas dos etapas es esencialmente irrelevante.

En un aspecto especial, el segundo recipiente con el material de superficie activa puede añadirse al contenido del primer recipiente considerablemente después del llenado del primer recipiente. Haciendo esto, el hedor ya pronunciado del contenido del primer recipiente puede incluso eliminarse. Por lo tanto, el material de superficie activa puede añadirse a los comprimidos de sevelamer envasados mientras dure la vida de almacenamiento.

El segundo recipiente que comprende el material de superficie activa puede prepararse y llenarse totalmente de manera independiente al llenado del primer recipiente, sin embargo, tiene que almacenarse antes de colocarlo en contacto con el ambiente del primer recipiente en condiciones que previenen la pérdida de su actividad. En particular, el material de superficie activa tiene que almacenarse protegido de la humedad.

Con respecto a la naturaleza y el material de los recipientes, la manera de ensamblar ambos recipientes juntos, el tamaño de ambos recipientes y la naturaleza y la cantidad del material de superficie activa, se hace referencia a los datos publicados anteriormente.

Por lo tanto, junto con el producto y el proceso divulgados anteriormente, la presente invención se refiere al uso de un material de superficie activa, para

a) la estabilización de las propiedades organolépticas de las composiciones farmacéuticas que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden; y/o

b) la mejora de las propiedades organolépticas de las composiciones farmacéuticas que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden.

Por lo tanto, el material de superficie activa puede usarse no solo para una protección a largo plazo de las composiciones de sevelamer envasadas, por ejemplo, comprimidos, frente a un hedor desagradable que puede aparecer durante el almacenamiento prolongado, sino también para la eliminación de dicho hedor después de que ya ha aparecido. Esto significa que el material de superficie activa de la presente invención puede usarse no solo en combinación con las composiciones de sevelamer recién preparadas y envasadas, sino también con las composiciones envasadas y almacenadas durante un tiempo determinado, después de que dicho hedor se haya registrado ya por el usuario.

El mejor modo de poner en práctica la presente invención, así como los resultados de los experimentos que muestran la superioridad de los productos y procesos de la presente invención, se resumen en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se fabricaron varios lotes de comprimidos recubiertos que comprendían sevelamer de la fórmula anterior de acuerdo con el siguiente proceso.

Se mezclaron (mezcladora Turbula, 5 minutos) y se tamizaron el sevelamer y el dióxido de silicio coloidal. Se añadieron y se mezclaron (15 minutos) los excipientes restantes – excepto el lubricante –. El lubricante se añadió para la mezcla final (5 min). La mezcla se comprimió en comprimidos con una fuerza de compresión de 30 kN usando una prensa excéntrica (Korsch EK-0).

Los núcleos de los comprimidos se recubrieron en un recubridor convencional de tambor.

Ingrediente	A	B	C	D	E
	peso (mg)	peso (mg)	peso (mg)	peso (mg)	peso (mg)
<i>núcleo</i>					
Carbonato de sevelamer	381,0	381,0	381,0	381,0	381,0
Celulosa microcristalina	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
MCC silicificada	64,0	64,0	64,0	64,0	64,0
Dióxido de silicio coloidal	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

ES 2 563 316 T3

Estearato de cinc	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
<i>recubrimiento</i>					
Opadry 85F18422 blanco	22,5				
Opadry 85F19250 claro		19,0	42,0		
IPMC E5/E15 + triacetina				24,5	50,5

5 Los respectivos lotes se llenaron (con 30 comprimidos) en recipientes de polietileno de alta densidad DUMA® cerrados y se almacenaron durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Una parte de los recipientes se llenaron con un gas inerte (nitrógeno o dióxido de carbono) y se cerraron, a otra parte de los botes se añadió una tapa con 2 g de gel de sílice.

Tras la apertura de los recipientes, el hedor de los comprimidos se evaluó organolépticamente (no se divulgan ensayos objetivos fiables en las Farmacopeas). Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Lote	Envasado	Olor
A	HDPE	Hedor acre
	HDPE + nitrógeno	Hedor acre
	HDPE + dióxido de carbono	Hedor acre
	HDPE + sílice	Sin olor
B	HDPE	Hedor acre
	HDPE + nitrógeno	Hedor acre
	HDPE + dióxido de carbono	Hedor acre
	HDPE + sílice	Sin olor
C	HDPE	Hedor acre
	HDPE + nitrógeno	Hedor acre
	HDPE + dióxido de carbono	Hedor acre
	HDPE + sílice	Sin olor
D	HDPE	Hedor acre
	HDPE + nitrógeno	Hedor acre
	HDPE + dióxido de carbono	Hedor acre
	HDPE + sílice	Sin olor
E	HDPE	Hedor acre
	HDPE + nitrógeno	Hedor acre
	HDPE + dióxido de carbono	Hedor acre
	HDPE + sílice	Sin olor

10

Ejemplo 2

Los comprimidos de sevelamer de la siguiente composición se prepararon mediante un proceso como se describe en el Ejemplo 1.

Carbonato de sevelamer	800 mg
Lactosa monohidrato	250,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,55 mg
Estearato de cinc	8,25 mg

15

A un lote de 180 comprimidos llenados en un bote de HDPE cerrado y ya almacenado durante 12 meses en condiciones ambientales, se añadió una tapa que contenía 2 g de gel de sílice.

20

Aunque el contenido de los botes originalmente presentaba el hedor acre, tras 5 días en contacto con el tapón el hedor había desaparecido completamente.

25

La invención que se ha descrito, será fácilmente evidente para los expertos en la materia que los cambios y modificaciones adicionales en la actual implementación de los conceptos y realizaciones descritos en el presente documento pueden hacerse fácilmente o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención, sin alejarse del alcance de la invención como se define mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un gel de sílice, para la estabilización de las propiedades organolépticas de composiciones farmacéuticas que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden.
2. Uso de un gel de sílice, para la mejora de las propiedades organolépticas de composiciones farmacéuticas que comprenden sevelamer dentro de las formas de envasado que las comprenden.

5