

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 860**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 9/46** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2008 PCT/EP2008/004993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008 WO09000473**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08784529 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2170348**

54 Título: **Comprimidos efervescentes para su uso por inhalación**

30 Prioridad:

**22.06.2007 EP 07110896**

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

**16.02.2017**

73 Titular/es:

**DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via S. Martino Della Battaglia 12  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GENTILE, MARCO y  
CANTARINI, MARCO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 601 860 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 efervescentes para su uso por inhalación

**Breve descripción de la invención**

5 La presente invención se refiere a comprimidos efervescentes que contienen al menos un principio activo insoluble en agua micronizado para la preparación extemporánea de una suspensión adecuada para su uso por inhalación.

Además, se refiere al uso de comprimidos efervescentes que contienen principios activos insolubles en agua para la preparación extemporánea de una suspensión para su uso por inhalación.

10 Los comprimidos se añaden al agua o a una disolución en la que se desagregan hasta que se obtiene una suspensión fina. La suspensión mantiene la distribución de tamaño de partícula inicial del principio activo, garantizando la consecución del margen terapéutico de la fracción respirada.

**Antecedentes de invención**

El tamaño de partícula es un factor muy importante a tener en cuenta cuando se administran preparaciones de inhalación. Se ha notificado que el tamaño de partícula óptimo para su penetración en la cavidad pulmonar está en el intervalo de 0,5 - 7,0  $\mu\text{m}$ .

15 Las partículas más pequeñas no logran fijarse en los bronquiolos y los bronquios y principalmente se exhalan, mientras que las partículas más grandes quedan bloqueadas en el árbol respiratorio antes de entrar en los bronquiolos.

20 A menudo se usan fármacos insolubles en agua tales como corticosteroides y agentes mucolíticos mediante administración por inhalación en forma de suspensiones para nebulización, en general a partir de un aerosol dosificador. Este modo de administración tiene la ventaja de que el fármaco ejerce un efecto tópico sobre los pulmones sin una actividad sistémica significativa a las dosis recomendadas.

Por ejemplo, se usan ampliamente corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, betametasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida para la profilaxis de los síntomas de asma por inhalación.

25 Sin embargo, los productos comerciales de principio activo de corticosteroides, tales como suspensiones para inhalación de beclometasona, muestran el inconveniente de una distribución de tamaño de partícula muy variable debido a la formación de agregados, lo que afecta a la fracción de fármaco que alcanza realmente las partes más bajas de las vías respiratorias. Además, la formación de agregados produce la sedimentación de las partículas de principio activo, afectando así también a la dosificación del principio activo.

30 El documento WO 2004/022132 A2 da a conocer un portador insoluble impregnado con la sustancia activa en forma micronizada que se reconstituye antes de la administración mediante adición de una disolución para inhalación.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención se define en las reivindicaciones. Los inventores actuales han encontrado sorprendentemente que el problema de la amplia dispersión granulométrica de suspensiones para inhalación comúnmente usadas puede superarse mediante la preparación extemporánea de una suspensión para inhalación a partir de comprimidos efervescentes. De hecho, tal como se mostrará en detalle en la sección experimental a continuación en el presente documento, ahora se ha encontrado que suspensiones preparadas a partir de comprimidos efervescentes conservan el tamaño de partícula original de la sustancia farmacológica.

40 Por tanto, son objeto de la presente invención comprimidos efervescentes que comprenden un principio activo insoluble en agua micronizado y su uso para la preparación de una suspensión para su administración por inhalación.

El uso de los comprimidos efervescentes de la invención permite obtener una suspensión que conserva el tamaño de partícula original de la sustancia farmacológica y, proporcionando mejores patrones de tamaño de partícula, potencia la eficacia del tratamiento tópico.

45 La suspensión, reconstituida extemporáneamente mediante la introducción de un comprimido efervescente en un dispositivo de nebulización llenado previamente con una disolución acuosa, preferiblemente una solución fisiológica, se inhala después de la disgregación completa del comprimido, lo que proporciona una composición que está dentro del intervalo de tamaño de partícula terapéutico.

50 Hay otras ventajas en el uso de una formulación sólida en lugar de una disolución o una suspensión; de hecho, los medicamentos sólidos tienen una mejor estabilidad física y química y un uso y un transporte más fácil.

Además, no necesitan conservantes en la formulación, lo que aumenta la aceptabilidad y tolerancia del producto administrado.

Cuando se necesita la mitad de la dosis, pueden dividirse los comprimidos en dos partes y la estabilidad de la mitad del comprimido residual es mucho mayor que la mitad de la dosis de una disolución o una suspensión.

## 5 Breve descripción de las figuras

La memoria descriptiva se acompaña de las siguientes figuras:

las figuras 1A y 1B muestran una comparación entre la distribución de tamaño de partícula de materia prima de dipropionato de beclometasona (BDP) y la suspensión de comprimido efervescente;

10 las figuras 2A y 2B muestran una comparación entre la distribución de tamaño de partícula de materia prima de dipropionato de beclometasona (BDP) prima y la suspensión acuosa de BDP comercialmente disponible;

las figuras 3A y 3B muestran una comparación entre la distribución de tamaño de partícula de materia prima de propionato de fluticasona y la suspensión de comprimido efervescente.

## Descripción detallada de la invención

15 Un primer objeto de la invención es un comprimido efervescente para la preparación extemporánea de una suspensión para su administración por inhalación que comprende un principio activo insoluble en agua micronizado.

El principio activo presente en el comprimido de la presente invención se ha micronizado antes de su formulación para dar el comprimido hasta un tamaño de partícula de entre 0,5 y 7  $\mu\text{m}$ .

Según la presente invención, el término "principio activo insoluble en agua" indica que la solubilidad del principio activo es tal que se necesitan desde 100 ml hasta más de 10.000 ml de agua para disolver 1 gramo de molécula.

20 Principios activos preferidos para su uso en el comprimido de la presente invención son corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, betametasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida o agentes mucolíticos insolubles en agua tales como sobrerol. Estos principios activos pueden usarse solos o en combinación.

25 Los compuestos más preferidos que pueden transportarse en los comprimidos efervescentes son dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona.

La composición de excipientes usada en el comprimido efervescente debe ser tal que el comprimido se disuelva en poco tiempo, con una rápida efervescencia que no deje restos o grumos sin disolver completamente.

Los excipientes de la composición tienen que ser compatibles con la vía de administración en cuestión (véase Inactive Ingredient Guide, FDA, 1996 - Inhalatory route).

30 En detalle el comprimido de la invención comprende los siguientes excipientes:

Compuestos ácidos: ácido cítrico (anhidro o monohidratado o dihidratado), ácido tartárico,

Compuestos básicos: carbonato, bicarbonato, carbonato para efervescencia o bicarbonato para efervescencia.

35 Tensioactivos: son responsables de la humectación de la sustancia farmacológica escasamente soluble en el medio acuoso, tras la completa disolución del comprimido. Pueden usarse tensioactivos no iónicos (por ejemplo polisorbatos) así como tensioactivos iónicos (por ejemplo SDS).

Otros excipientes opcionales son los siguientes:

Aglutinantes: si se elige la granulación por vía húmeda, es necesaria una disolución aglutinante para formar los gránulos. Pueden usarse PVP y otros aglutinantes comunes, dependiendo de la técnica escogida.

Adsorbentes: pueden ser útiles para adsorber el exceso de humedad de los gránulos.

40 Lubricantes: tienen que ser compatibles con la vía de inhalación. Benzoato de sodio o sustancias similares pueden ser eficaces en la lubricación de las mezclas antes del prensado.

Diluyentes: es necesario alcanzar un peso final adecuado del comprimido. Pueden usarse lactosa, manitol, almidón y otros diluyentes para este fin.

45 Los excipientes no tienen que empeorar el sabor y olor general del comprimido; en algunos casos tienen que corregir algunas propiedades organolépticas desfavorables de la sustancia farmacológica.

Para este fin, podría ser necesario un agente modificador del gusto para enmascarar el mal gusto de los fármacos. De hecho, debe recordarse que el vapor suministrado por el nebulizador se condensa en la garganta o en la nariz, fomentando por tanto la detección de amargor, acidez, etc.

5 Los métodos de producción de comprimidos efervescentes pueden ser diferentes, según las necesidades especiales de la sustancia farmacológica que tiene que formularse.

La producción puede tener lugar por compresión directa de la sustancia farmacológica y los excipientes o tras una etapa de granulación.

10 Las sustancias farmacológicas pueden o bien granularse con los excipientes o bien añadirse como polvos a los excipientes granulados, pero las pruebas mostraron que los mejores perfiles de tamaño de partícula se obtuvieron mediante granulación de la sustancia farmacológica con al menos algunos de los excipientes.

Los siguientes son ejemplos de técnicas de granulación:

1a. Granulación por vía húmeda/granulación en lecho fluido

15 Habitualmente, hay un compuesto carbónico básico y uno ácido en la mezcla. Estos excipientes son responsables de la efervescencia de los comprimidos, cuando se ponen en un entorno acuoso. Cuando se elige una técnica de granulación en lecho fluido o vía húmeda, es importante mantener el compuesto ácido y básico bien separados (por ejemplo se granula el compuesto ácido con la sustancia farmacológica y/o algunos otros excipientes, mientras se añade el compuesto básico a los gránulos secos, antes de prensar el comprimido), para evitar el inicio del proceso de efervescencia durante las producción.

Los siguientes son ejemplos de granulación por vía húmeda/granulación en lecho fluido:

20 a. Mezclado en caliente en un baño de aceite o un calentador de arena.

Los polvos se mezclan con calor. Cuando se usan excipientes que contienen moléculas de agua unidas, el agua actúa como un agente de granulación en la masa, mientras se libera de la estructura cristalina. La etapa de mezclado ayuda a la distribución del agua, proporcionando por tanto una mezcla homogénea de gránulos húmedos.

Entonces se tamizan los gránulos y se secan hasta el contenido en agua deseado.

25 b. Granulación en lecho fluido.

Parte de la masa (excipientes y/o la sustancia farmacológica) se granula con agua y una disolución aglutinante (por ejemplo polivinilpirrolidona). Entonces se secan los gránulos en el lecho fluido hasta que se alcanza la humedad residual deseada.

1b. Granulación por vía seca

30 Se mezclan los polvos secos y se prensan para obtener cintas o grumos grandes. Entonces se trituran estos aglomerados para obtener gránulos más pequeños hasta el tamaño de partícula deseado.

La mezcla de polvos original de sustancia farmacológica y excipientes tiene que ser compresible y fluir para comprimirse fácilmente. Tampoco debe tender a apelmazarse en los alimentadores y las herramientas de la prensa de comprimidos.

35 Un objeto adicional de la presente invención es el uso del comprimido efervescente de la invención para la preparación extemporánea de una suspensión para su administración por inhalación.

La suspensión se prepara añadiendo el comprimido efervescente en agua o en una disolución acuosa, en la que se disgrega. Preferiblemente, dicha disolución acuosa o agua es estéril.

Según una realización preferida de la invención la disolución acuosa es una solución fisiológica.

40 Alternativamente también pueden añadirse comprimidos a una disolución de al menos un principio activo soluble en agua. Preferiblemente dichos principios activos son agentes mucolíticos solubles en agua, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ambroxol o sobrerol, o broncodilatadores, preferiblemente seleccionados de salbutamol o cloruro de ipratropio.

### Ejemplos

45 Comprimidos efervescentes de dipropionato de beclometasona.

Preparación de un comprimido efervescente que contiene 0,8 mg de dipropionato de beclometasona. La composición del comprimido preparado para el presente estudio se notifica en la tabla 1.

Tabla 1 - Composición de comprimidos efervescentes de dipropionato de beclometasona.

Componente	Cantidad por comprimido
Dipropionato de beclometasona	0,8 mg
Bicarbonato de sodio	31 mg
Ácido cítrico anhidro	25 mg
Lactosa	8,4 mg
Polisorbato 20	2 mg
Benzoato de sodio	2,8 mg

Los componentes anteriores se mezclan usando la técnica de granulación en lecho fluido anteriormente descrita y entonces se prensan los gránulos.

- 5 Una vez que el comprimido se pone en el recipiente del dispositivo de inhalación, llenado previamente con solución fisiológica, se forma una suspensión tras la disgregación rápida del comprimido. Las propiedades tecnológicas del comprimido y la suspensión reconstituida tras la disgregación se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 - Propiedades del comprimido / suspensión reconstituida.

Comprimido	
Peso medio	70 mg
Diámetro	5 mm
Grosor	2,0 - 2,2 mm
Contenido en agua	0,2 - 0,3%
Resistencia al aplastamiento media	18 N
Color	Blanco
Tiempo de disgregación medio	150 segundos
Suspensión	
pH	5,0-7,0
Color	Blanco
Opalescencia	Sí
Presencia de residuo o precipitado	No
Espumabilidad	Sí

- 10 Se realizó un análisis granulométrico con la suspensión final. Se comparó la curva de distribución con la materia prima comercial (materia que se usa para la preparación de BDP disponible comercialmente). Como puede observarse a partir de los datos mostrados en la tabla 3 y las figuras 1A-1B y 2A-2B, hay poca o ninguna diferencia entre el tamaño de partícula de la materia prima y la suspensión obtenida mediante disgregación del comprimido efervescente.

Tabla 3 – Análisis granulométrico de dipropionato de beclometasona de materia prima y suspensión de comprimido efervescente.

Materia prima	
Mediana	1,638 $\mu\text{m}$
Moda	1,654 $\mu\text{m}$
100% de partículas	< 7,62 $\mu\text{m}$
Suspensión de comprimido efervescente	
Mediana	1,642 $\mu\text{m}$
Moda	2,031 $\mu\text{m}$
100% de partículas	< 6,86 $\mu\text{m}$

- 15 Como prueba de concepto, aquí se notifican el análisis granulométrico y la distribución de tamaño de partícula de una suspensión para inhalación de BDP acuosa disponible comercialmente. Como puede observarse a partir de la tabla 4 y las figuras 2A y 2B, el tamaño de partícula de la suspensión acuosa es más amplio, y los valores medios son considerablemente mayores que los de la materia prima.

20 Tabla 4 - Análisis granulométrico de dipropionato de beclometasona en una suspensión para inhalación de BDP acuosa disponible comercialmente.

Suspensión para inhalación acuosa	
Mediana	14,239 $\mu\text{m}$
Moda	18,484 $\mu\text{m}$
100% de partículas	< 50,47 $\mu\text{m}$

Comprimidos efervescentes de propionato de fluticasona.

Preparación de un comprimido efervescente que contiene 0,5 mg de propionato de fluticasona. La composición del comprimido preparado para el presente estudio se notifica en la tabla 5.

Tabla 5 - Composición de comprimidos efervescentes de propionato de fluticasona.

Componente	Cantidad por comprimido
Propionato de fluticasona	0,5 mg
Bicarbonato de sodio	22,15 mg
Ácido cítrico anhidro	18,4 mg
Lactosa	26,315 mg
Polisorbato 20	0,085 mg
Benzoato de sodio	2,55 mg

- 5 Los componentes anteriores se mezclan usando la técnica de granulación en lecho fluido anteriormente descrita y entonces se prensan los gránulos.

Una vez que el comprimido se pone en el recipiente del dispositivo de inhalación, llenado previamente con solución fisiológica, se forma una suspensión tras la disgregación rápida del comprimido. Las propiedades tecnológicas del comprimido y la suspensión reconstituida tras la disgregación se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 - Propiedades del comprimido / suspensión reconstituida.

Comprimido	
Peso medio	70 mg
Diámetro	5 mm
Grosor	2,0 - 2,2 mm
Contenido en agua	0,2 - 0,3%
Resistencia al aplastamiento media	28 N
Color	Blanco
Tiempo de disgregación medio	60 segundos
Suspensión	
pH	5,0 - 7,0
Color	Blanco
Opalescencia	Sí
Presencia de residuo o precipitado	No
Espumosis	Sí

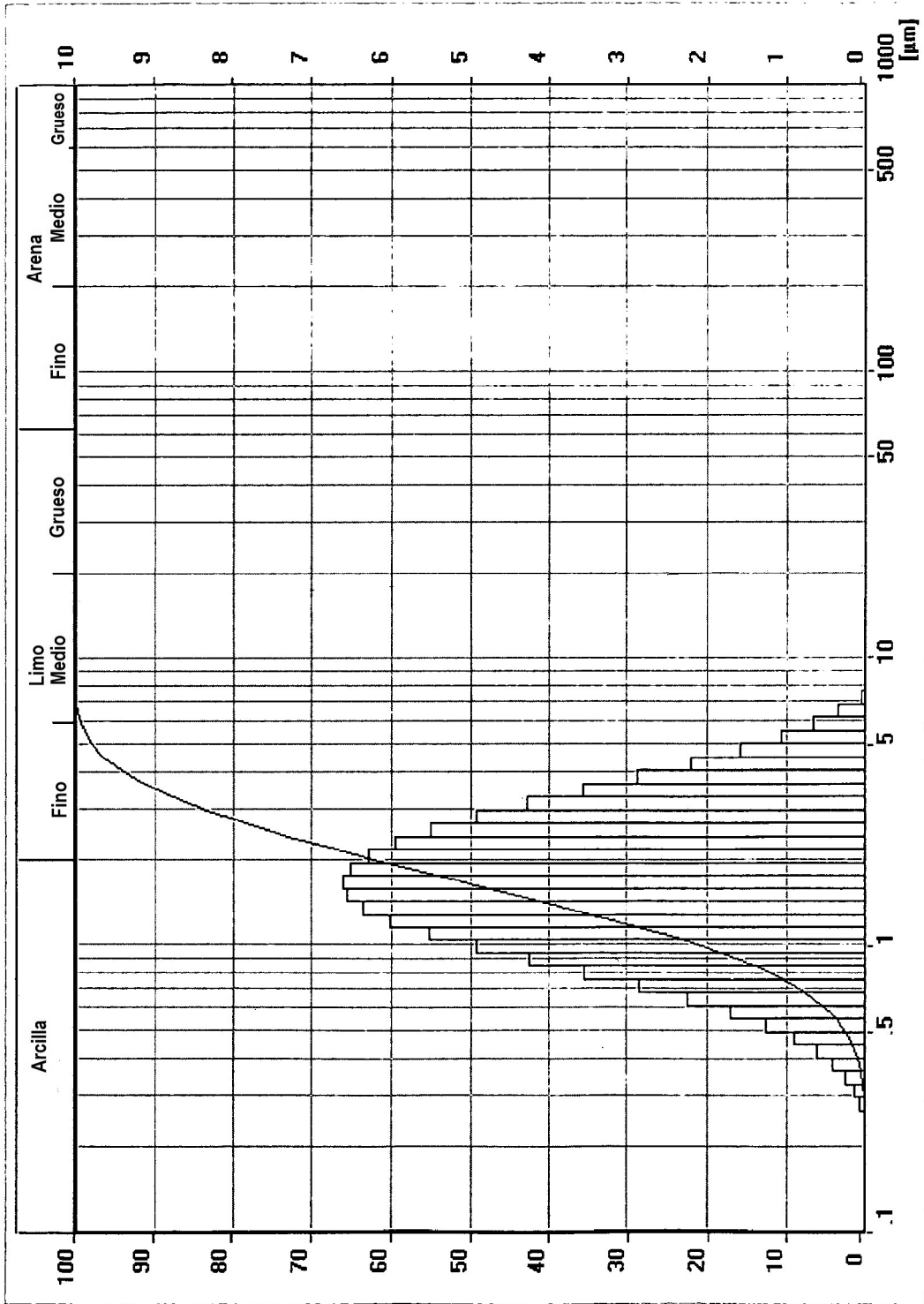
- 10 Se realizó un análisis granulométrico con la suspensión final. Se comparó la curva de distribución con la materia prima comercial (materia que se usa para la preparación de BDP disponible comercialmente). Como puede observarse a partir de los datos mostrados en la tabla 7 y las figuras 3A y 3B, hay poca o ninguna diferencia entre el tamaño de partícula de la materia prima y la suspensión obtenida mediante disgregación del comprimido efervescente.

- 15 Tabla 7 - Análisis granulométrico de propionato de fluticasona de materia prima y suspensión de comprimido efervescente.

Materia prima	
Mediana	1,664 $\mu\text{m}$
Moda	2,135 $\mu\text{m}$
100% de partículas	< 5 $\mu\text{m}$
Suspensión de comprimido efervescente	
Mediana	1,89 $\mu\text{m}$
Moda	2,187 $\mu\text{m}$
100% de partículas	< 7,5 $\mu\text{m}$

**REIVINDICACIONES**

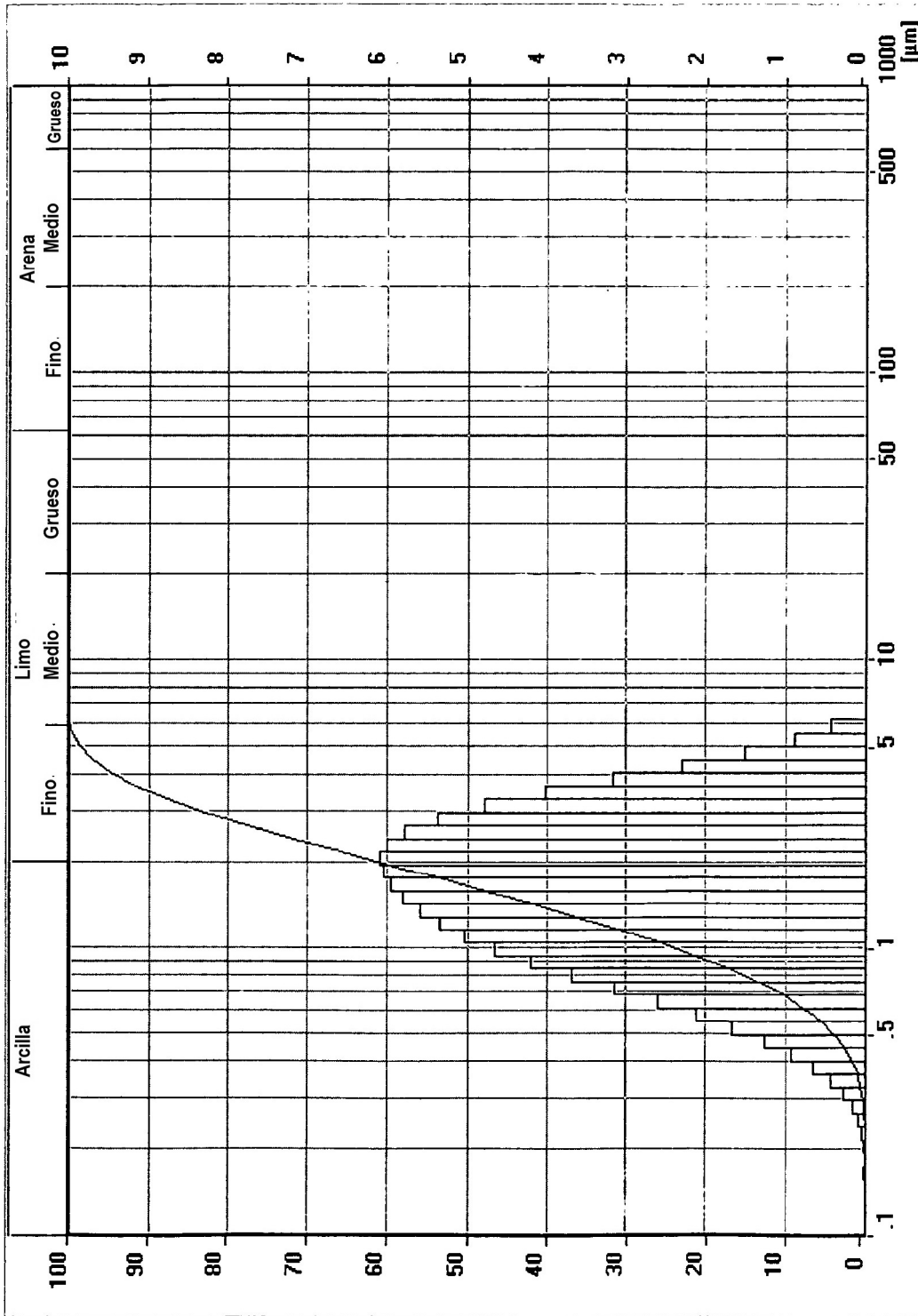
1. Comprimido efervescente para la preparación extemporánea de una suspensión adecuada para su administración por inhalación que comprende al menos un principio activo insoluble en agua y excipientes adecuados para su administración por inhalación que comprende:
  - 5 un compuesto ácido seleccionado de ácido cítrico, ácido tartárico, un compuesto básico seleccionado de carbonato, bicarbonato, carbonato para efervescencia y bicarbonato para efervescencia; tensioactivos iónicos o no iónicos,
  - 10 en el que dicho principio activo insoluble en agua se ha micronizado hasta un tamaño de partícula de entre 0,5 y 7  $\mu\text{m}$  y en el que dicho comprimido efervescente, una vez añadido al agua o a una disolución acuosa, se desagrega hasta obtener dicha suspensión extemporánea adecuada para su administración por inhalación, en la que se mantiene la distribución de tamaño de partícula original de dicho principio activo insoluble en agua.
- 15 2. Comprimido efervescente según la reivindicación 1, en el que dicho principio activo se selecciona de corticosteroides y agentes mucolíticos.
3. Comprimido efervescente según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho principio activo se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, betametasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida y sobrerol.
- 20 4. Comprimido efervescente según las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho principio activo se selecciona de dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona.
5. Uso de un comprimido efervescente según las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de una suspensión extemporánea para su administración por inhalación.
- 25 6. Uso según la reivindicación 5, que comprende la etapa de disgregación del comprimido efervescente en agua o en una disolución acuosa.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que dicha disolución acuosa es una solución fisiológica.
8. Uso según las reivindicaciones 6 a 7, en el que dicha disolución acuosa es una disolución de al menos un principio activo soluble en agua.
- 30 9. Uso según la reivindicación 8, en el que dicho principio activo soluble en agua es un agente mucolítico o un broncodilatador.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho agente mucolítico se selecciona del grupo que consiste en ambroxol o sobrerol.
11. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho broncodilatador es salbutamol o cloruro de ipratropio.



Materia prima de BDP

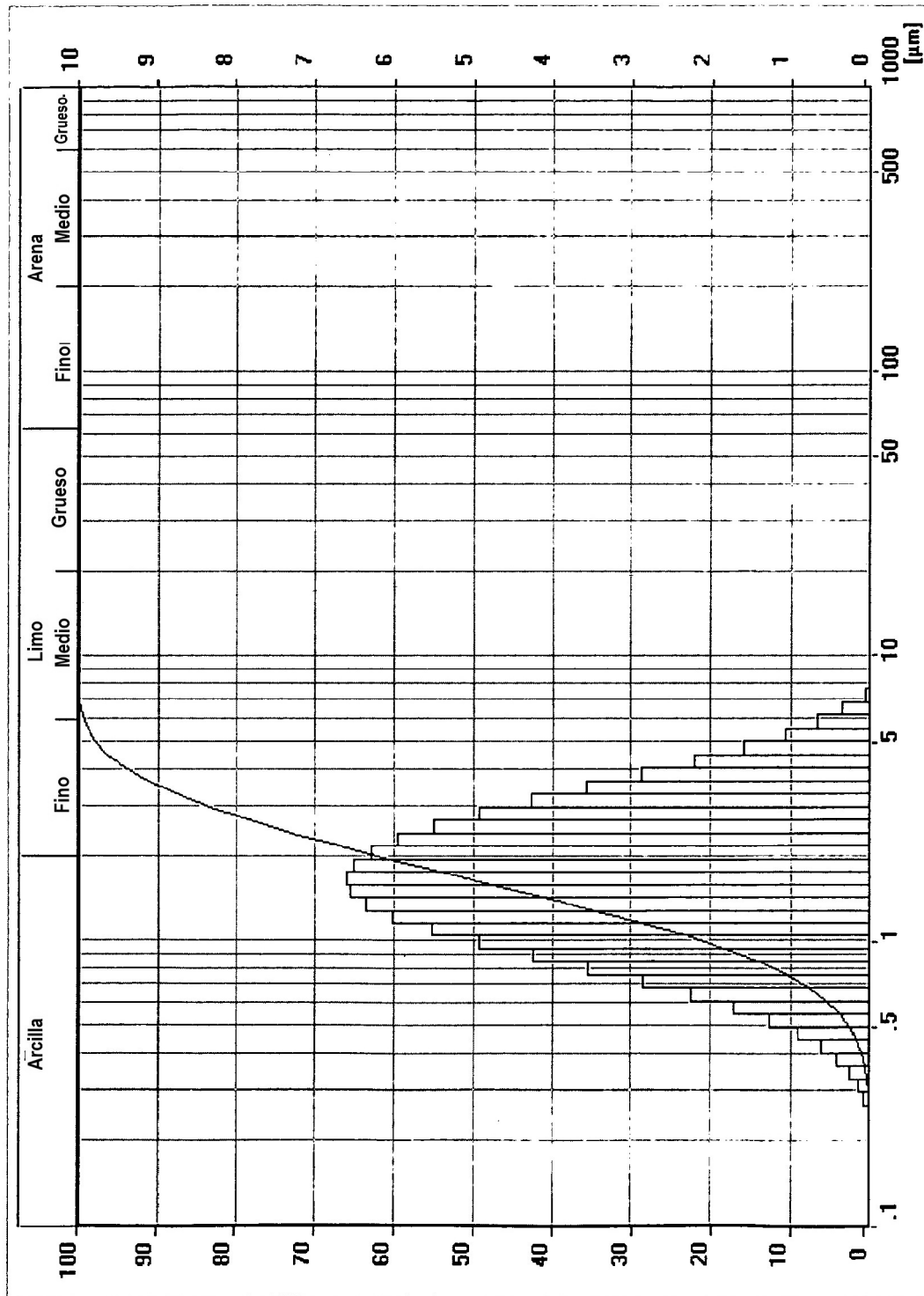
Figura 1A





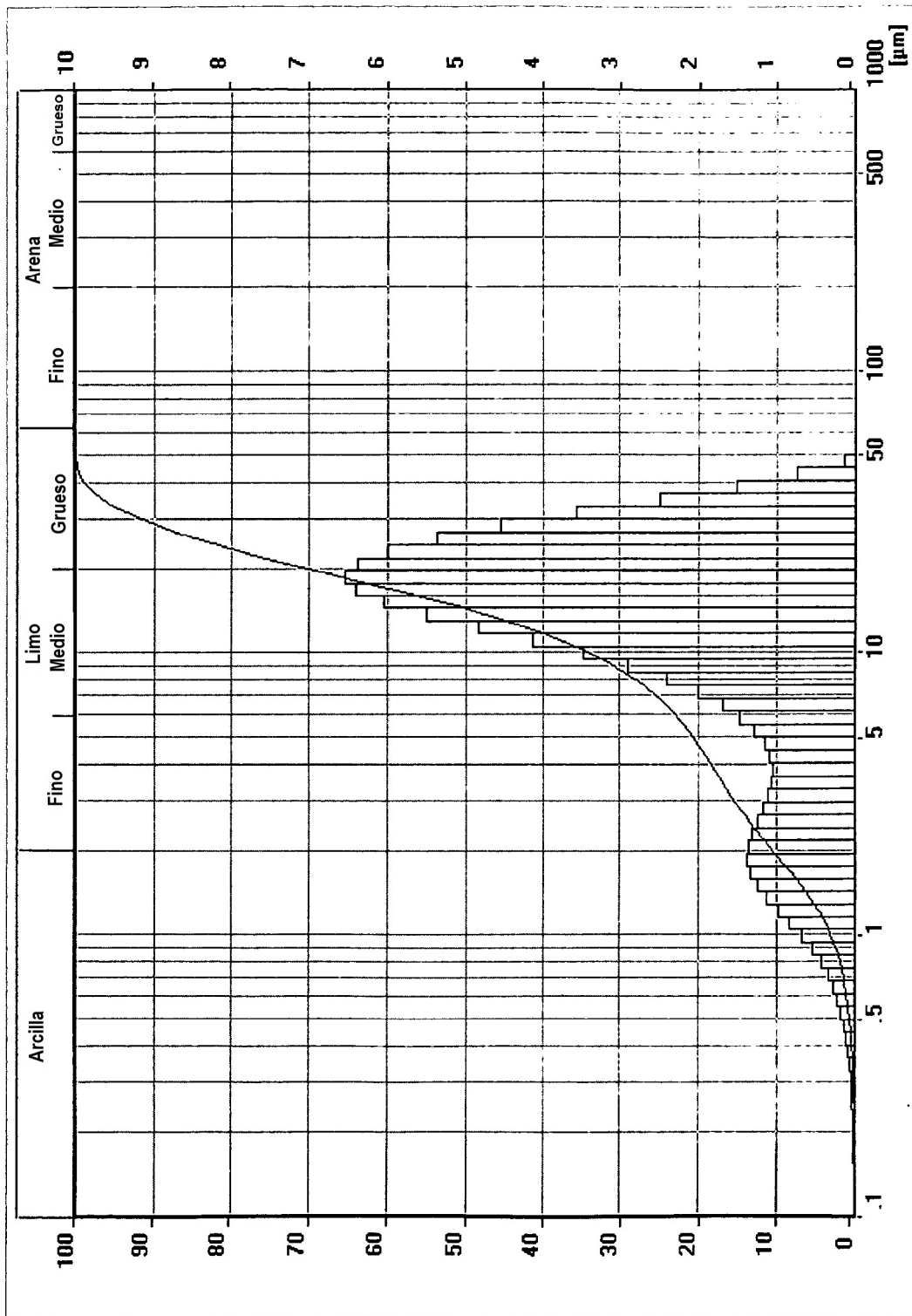
Suspensión de BDP de comprimido efervescente

Figura 1B



Materia prima de BDP

Figura 2A



Suspensión acuosa de BDP disponible comercialmente

Figura 2B

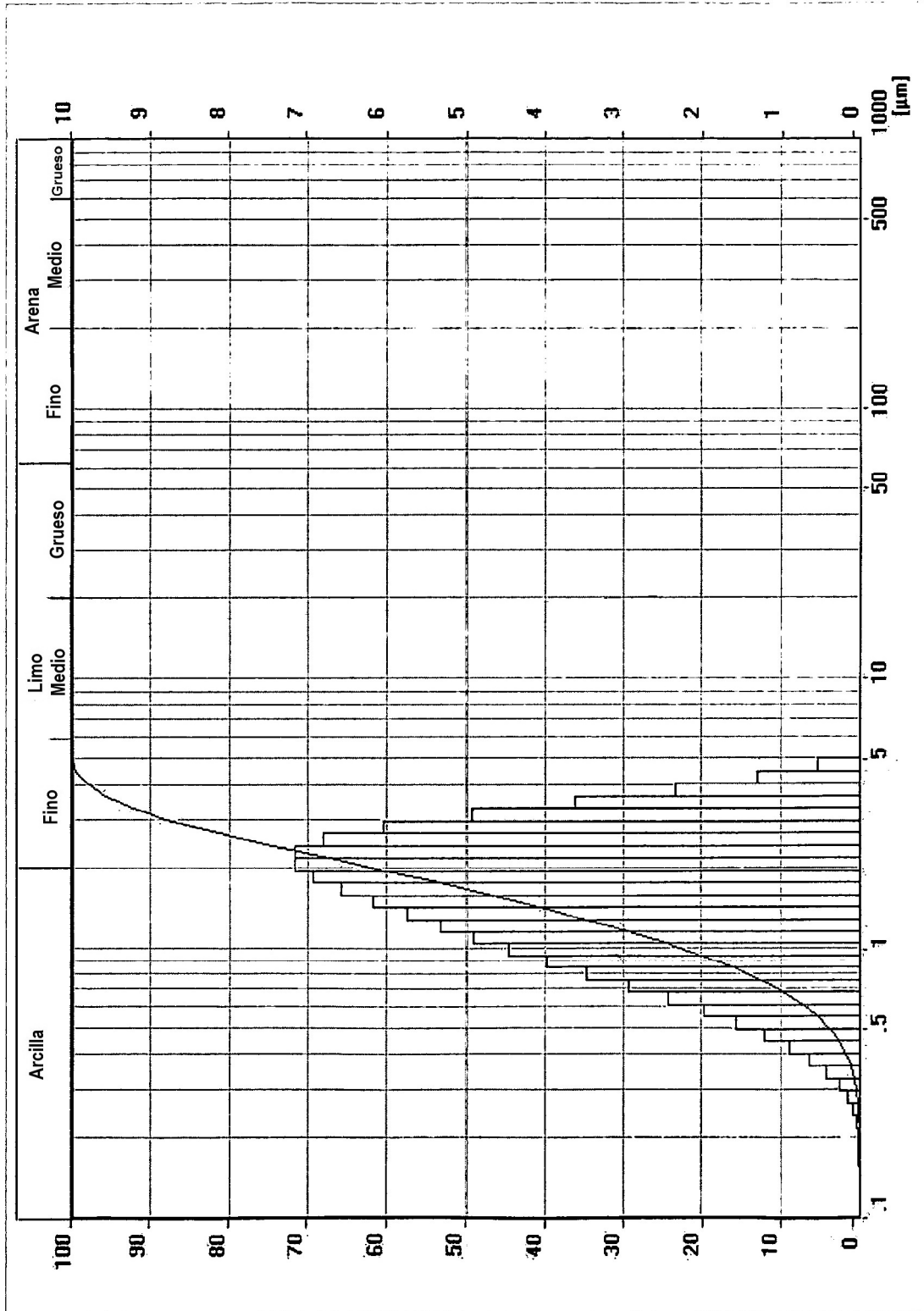


Figura 3A

Materia prima de propionato de fluticasona

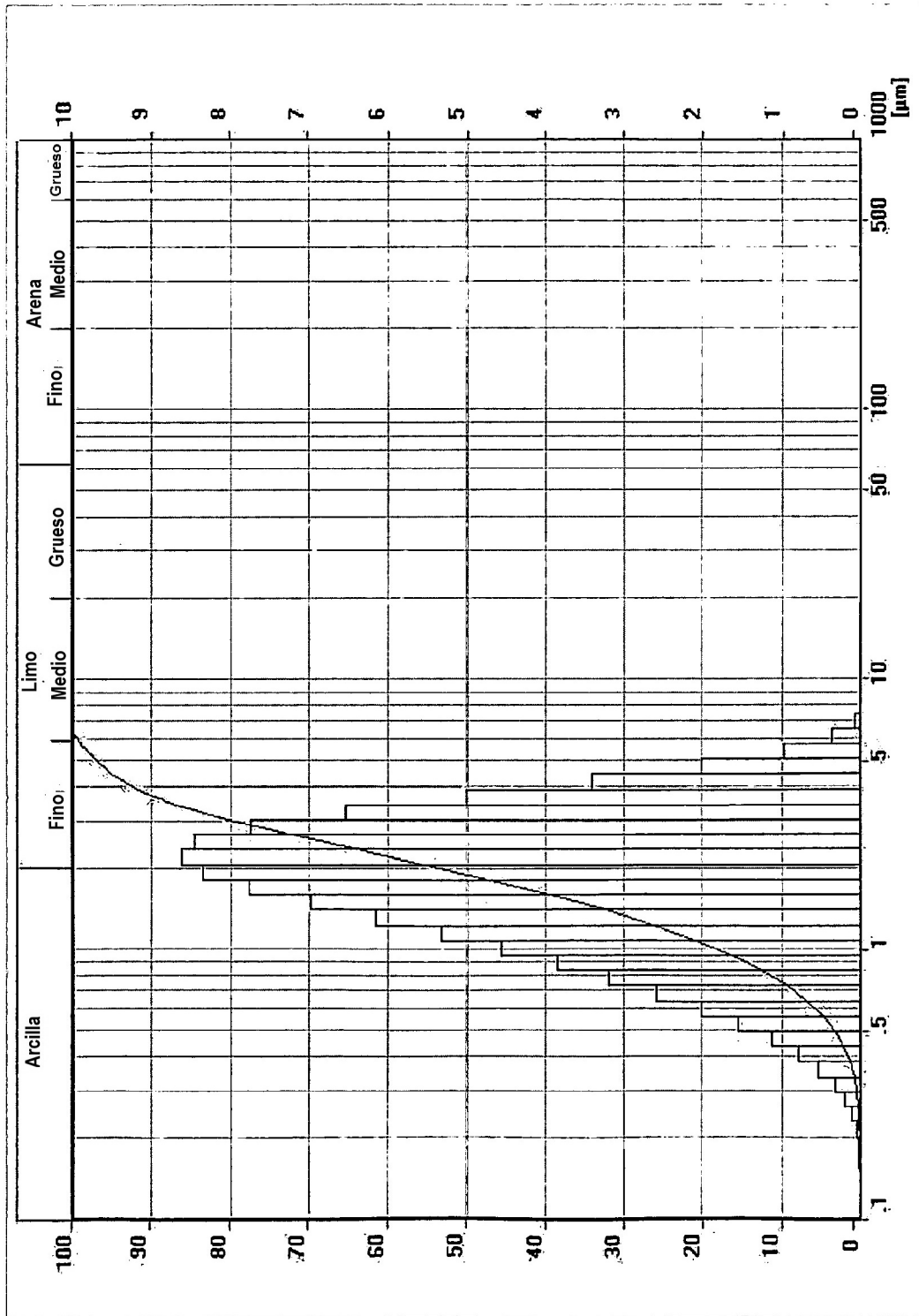


Figura 3B

Suspensión de propionato de fluticasona de comprimido efervescente