

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 148**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2012 E 12151435 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2589376**

54 Título: **Composición de disgregación oral de agentes antihistamínicos**

30 Prioridad:

**01.11.2011 IN CH37342011**

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

**22.03.2017**

73 Titular/es:

**INOPHARM LIMITED (100.0%)  
7 Florinis Street Greg Tower, 6th Floor  
1304 Nicosia, CY**

72 Inventor/es:

**RAJU, N S V;  
RAGHUPATHI, KANDARAPU y  
RAO MARAM, SAMBASIVA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 606 148 T3**

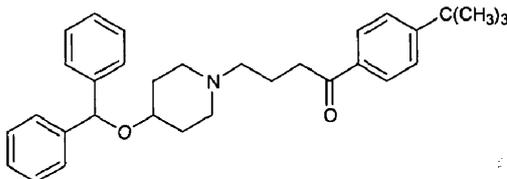
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición de disgregación oral de agentes antihistamínicos.

5 La presente invención se refiere a una composición de disgregación oral de agentes antihistamínicos. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición de disgregación oral de ebastina. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición no liofilizada de ebastina y al procedimiento para la preparación de la misma.

10 La ebastina es una antagonista de receptor de la histamina H1 de acción prolongada y selectivo. Químicamente la ebastina es 4-(4-benzhidrioxi-1-piperidil)-1-(4-terc-butilfenil)bután-1-ona y presenta la estructura química siguiente:



15 Es prácticamente insoluble en agua, es muy insoluble en cloruro de metileno y moderadamente soluble en metanol. Se utiliza para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, así como para el tratamiento sintomático de la urticaria. Se encuentra disponible en forma de comprimidos de liberación inmediata, así como de comprimidos de disgregación oral en diversos merados. Los comprimidos de liberación inmediata se encuentran disponibles bajo la marca comercial de KESTINE® y en los últimos años Almirall, España, ha desarrollado comprimidos de disgregación oral utilizando tecnología de liofilización. Estos comprimidos de disgregación oral superan las dificultades de utilización de los comprimidos de liberación inmediata comunes, tales como la administración fácil en pacientes geriátricos, en pacientes pediátricos, en personas con problemas de deglución; pueden administrarse durante un viaje sin necesidad de agua, etc. Las patentes siguientes dan a conocer diversas tecnologías de formulación de comprimidos de disgregación oral.

25 La patente EP134124 da a conocer y reivindica la ebastina y la preparación de la misma.

30 La patente EP614362 da a conocer ebastina micronizada. Debido a su baja solubilidad, dicha patente da a conocer la utilización de ebastina micronizada. Dicha patente describe diversas pruebas de formulación con ebastina micronizada y no micronizada mediante compresión directa y la técnica de granulación por vía húmeda y concluye que en la prueba con grado micronizado de ebastina utilizando la granulación por vía húmeda mejoró la disolución. Esta patente da a conocer además un procedimiento de secado por congelación para la preparación de ebastina con un tiempo de disgregación mejorado inferior a 45 segundos. El tamaño de partícula medio de la ebastina micronizada preferido dado a conocer en dicha patente es inferior a 25 micras.

35 La patente EP1552851 da a conocer un comprimido de rápida disgregación intrabucal que contiene D-manitol, un disgregante, y 0,01% a 0,5% en peso de ácido esteárico o un estearato metálico, en la que el tamaño de partícula medio de D-manitol es de 31 a 80 micras. Dicha patente indica además el procedimiento de preparación de un comprimido de rápida disgregación intrabucal, en el que los comprimidos se comprimen utilizando una tecnología de "método de compresión lubricante externa" que implica pulverizar el lubricante ácido esteárico o un estearato metálico sobre los punzones sin añadir lubricante a la mezcla.

40 La patente EP1716848 da a conocer una composición farmacéutica sólida que contiene ebastina y agente tensioactivo no iónico. Los agentes tensioactivos no iónicos dados a conocer en dicha patente se seleccionan de entre el grupo que consiste en ésteres grasos de sorbitán polietoxilenado, comercializado bajo el nombre Polysorbate 80. Dicha patente da a conocer diversos ejemplos de composiciones con agentes tensioactivos no iónicos (polisorbato) y tensioactivo aniónico o anfótero como el laurilsulfato sódico, lecitina, docusato sódico y demuestra que la composición con agentes tensioactivos no iónicos proporciona una buena disolución en comparación con agentes tensioactivos aniónicos o anfóteros.

45 La patente EP1898882 da a conocer una composición nanoparticulada de ebastina que contiene partículas de tamaño medio inferior a aproximadamente 2.000 nm y adicionalmente contiene uno o más estabilizadores de superficie.

50 La patente EP 1944028 da a conocer una composición en forma de matriz que contiene ebastina dispersada en tensioactivo no iónico. El tensioactivo no iónico preferido debería presentar un valor de EHL de entre 10 y 20 y también un punto de fusión de entre 30°C y 70°C.

55 El documento CN 102218041 da a conocer dispersiones sólidas que comprenden ebastina y poloxámero. Los documentos de la técnica anterior mencionados anteriormente dan a conocer diversas tecnologías para mejorar la

solubilidad del fármaco, así como la biodisponibilidad, tales como la ebastina micronizada, la utilización de D-manitol de 31 a 80 micras, la utilización de agentes tensioactivos no iónicos, nanopartículas y la utilización de tensioactivo no iónico con un valor de EHL de entre 10 y 20. Sigue existiendo una necesidad de desarrollo de un procedimiento y composición simples para comprimidos de disgregación oral de ebastina. Los inventores de la presente invención han desarrollado una composición y un procedimiento simples de ebastina, que comprende tensioactivo con un valor de EHL superior a 20 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona una composición de disgregación oral de un fármaco antihistamínico que comprende tensioactivo con un valor de EHL (equilibrio hidrófilo-lipófilo) superior a 20 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que el fármaco antihistamínico es la ebastina, en el que el tensioactivo de valor de EHL superior a 20 se selecciona de entre el grupo que consiste en poloxámero, en particular PEG-PPG-PEG poloxámero 188, PEG-PPG-PEG poloxámero 338, PEG-PPG-PEG poloxámero 237, y combinaciones de los mismos, y en el que el tensioactivo de valor de EHL superior a 20 se encuentra presente en una cantidad inferior a 5% en peso en comparación con el peso total de la composición.

Los comprimidos de disgregación oral (CDO) han recibido mucha atención como alternativa preferida a las formas de administración oral convencionales, tales como comprimidos y cápsulas. Un CDO es una forma de administración sólida que se disgrega y se disuelve en la boca (sobre o bajo la lengua o en la cavidad bucal) sin agua en 60 segundos o menos.

Dichos comprimidos se distinguen de los comprimidos sublinguales, comprimidos y comprimidos bucales convencionales, que requieren más de un minuto para disolverse en la boca. En la literatura, los CDO también se denominan comprimidos de disgregación oral, orodispersables, de disolución bucal, de disolución rápida, de fusión rápida y de disgregación rápida y obleas liofilizadas.

El fármaco antihistamínico según la presente invención es la ebastina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La expresión "una o más sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellas sales de fármacos antihistamínicos que resultan seguras y eficaces para la utilización en mamíferos y que presentan la actividad biológica deseada. Las sales farmacológicamente aceptables adecuadas de los antihistamínicos son, en particular, sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftocío, utilizando los ácidos en la preparación de sales, dependiendo de si es un ácido mono-básico o poli-básico y dependiendo de si se desea la sal, en una proporción cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma.

El fármaco antihistamínico, en particular la ebastina, no se encuentra limitado por el tamaño de partícula y preferentemente se encuentra en una proporción en peso comprendida entre 2% y 10%, más preferentemente de entre 5% y 7%, en relación al peso total de la composición. El contenido de ebastina preferentemente se adapta para proporcionar una dosis de 10 mg o 20 mg de ebastina en cada comprimido.

El fármaco antihistamínico, en particular la ebastina, puede encontrarse presente en la composición en forma micronizada o en forma no micronizada, preferentemente el fármaco antihistamínico, en particular la ebastina, se encuentra micronizado.

En una forma de realización preferida de la invención, la composición no ha sido liofilizada. La composición se presenta ventajosamente en la forma de comprimidos.

La selección de excipientes adicionales representa un trabajo rutinario para el experto en la materia, considerando sus conocimientos generales comunes y los manuales y libros de referencia habituales de la tecnología farmacéutica, tales como Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición, editado por Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey y Marian E. Quinn.

El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferentemente de entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes hidrófilos, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de los mismos.

Los diluyentes son excipientes inactivos que se utilizan generalmente para incrementar el volumen del comprimido, facilitando de esta manera la fácil administración de las preparaciones de comprimido o cápsula. Los diluyentes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre celulosa microcristalina, manitol, lactosa, almidón, hidrogenofosfato de calcio, sorbitol, sacarosa, fosfato dicálcico y combinaciones de los mismos. Resulta preferido el manitol.

5 Los aglutinantes se utilizan en la formación de formas de administración orales sólidas para mantener juntos el principio farmacéutico activo y los ingredientes inactivos en una mezcla cohesiva. Los aglutinantes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en povidona, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, gelatina y combinaciones de los mismos. Resulta preferida la hidroxipropil-metilcelulosa.

10 Los disgregantes son excipientes que provocan una rápida fragmentación del comprimido en contacto con el medio acuoso y también una rápida disgregación de los gránulos, de manera que el fármaco antihistamínico resulta rápidamente liberado. Los disgregantes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, crospovidona, celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica, croscarmelosa potásica, celulosa microcristalina silicificada y combinaciones de los mismos. Resultan preferidas la carmelosa cálcica, la crospovidona, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y las combinaciones de los mismos.

15 Los agentes hidrófilos adecuados utilizados en la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en povidona, hdroxipropil-metilcelulos, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, gelatina y combinaciones de los mismos. Resultan preferidas la hidroxipropil-metilcelulosa, la povidona, la gelatina y las combinaciones de los mismos.

20 Los agentes aromatizantes adecuados utilizados en la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en menta trusil, vainilla, ácido adípico, etilcelulosa, limoneno, acetato de isoamilo y combinaciones de los mismos.

25 Los agentes edulcorantes adecuados utilizados en la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en neotamo, aspartamo, sacarina, sucralosa, Stevia, ciclamato, sacarosa, manitol, acesulfamo potasio, alitamo y combinaciones de los mismos.

30 Los lubricantes son excipientes que reducen la tensión entre las partículas, favoreciendo la formación de los comprimidos y evitando la adhesión entre las mismas. Los lubricantes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en estearil-fumarato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, behenato de glicerilo, talco y similares, y combinaciones de los mismos. Resulta preferido el estearato de magnesio.

35 Los deslizantes se utilizan para estimular el flujo de polvos mediante la reducción de la fricción y cohesión entre partículas. Los deslizantes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón, talco y combinaciones de los mismos. Resulta preferido el dióxido de silicio coloidal.

40 Los tensioactivos adecuados de EHL superior a 20 utilizados en la presente invención pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en poloxámero, en particular PEG-PPG-PEG Pluronic® F-68 (sinónimo de Poloxámero 188), PEG-PPG-PEG Pluronic® F-108 (sinónimo de Poloxámero 338), PEG-PPG-PEG Pluronic® F-87 (sinónimo de Poloxámero 237) y combinaciones de los mismos. El tensioactivo preferido es el poloxámero 188.

45 Los poloxámeros son tensioactivos no iónicos de copolímero en bloque de polioxi-etileno-polioxi-propileno. El segmento polioxi-etileno es hidrófilo, mientras que el segmento polioxi-propileno es hidrófobo. Todos los poloxámeros son de composición químicamente similar, difiriendo únicamente en el porcentaje relativo de bloques de propileno y de etileno.

50 Los copolímeros en bloque poloxámeros se encuentran disponibles en BASF Corporation bajo el nombre comercial registrado Pluronic®. Los copolímeros en bloque Pluronic® son copolímeros sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno representados por la estructura química siguiente:

55  $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ , en la que los bloques a y b presentan los valores siguientes:

Pluronic®	Poloxámero	a	b	EHL
F68NF	188	80	27	>24
F87NF	237	64	37	>24
F108NF	338	141	44	>24

Tabla 1: copolímeros en bloque poloxámeros

60 Los tensioactivos adecuados de la invención preferentemente presentan un valor de EHL inferior a 35, más preferentemente inferior a 30.

La cantidad de poloxámero presente en la composición es inferior a 5% en peso de poloxámero en relación al peso

total de la composición. En una forma de realización preferida, la composición contiene por lo menos 2% en peso de poloxámero en relación al peso total de la composición.

Una composición preferida según la invención comprende:

- 5
- Ebastina
  - Poloxámero, en particular el poloxámero 188 ( $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , en el que a es 80 y b es 27),
  - por lo menos un diluyente, en particular manitol,
  - por lo menos un aglutinante, en particular la hidroxipropil-metilcelulosa,
- 10
- por lo menos un disgregante, en particular seleccionado de entre el grupo que consiste en carmelosa cálcica, crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y combinaciones de los mismos,
- 15
- por lo menos un agente hidrófilo, en particular seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropil-metilcelulosa, povidona, gelatina y combinaciones de los mismos,
- por lo menos un agente edulcorante,
  - por lo menos un agente aromatizante,
  - por lo menos un lubricante, en particular estearato de magnesio,
  - por lo menos un deslizante, en particular dióxido de silicio coloidal,
  - opcionalmente agua,
- 20

y preferentemente se presenta en forma de comprimido.

25 El contenido de cada ingrediente es ajustado por el experto en la materia basándose en sus conocimientos generales comunes y los manuales y libros de referencia habituales de tecnología farmacéutica. El comprimido preferentemente contiene 10 mg o 20 mg de ebastina.

30 En otra forma de realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar comprimidos de disgregación oral de fármaco antihistamínico que comprende tensioactivo de valor de EHL superior a 20 (y preferentemente inferior a 35).

35 Los comprimidos de disgregación oral de la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento de granulación por vía húmeda, granulación por vía seca y compresión directa. Preferentemente, los comprimidos de disgregación oral según la presente invención se preparan mediante un procedimiento de granulación por vía húmeda. Estos procedimientos son bien conocidos por el experto en la materia.

40 Los disolventes adecuados utilizados según la presente invención pueden seleccionarse de entre agua, etanol, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos.

Los comprimidos de disgregación oral de ebastina según la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional y para el tratamiento permanente y sintomático de la urticaria.

45 La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

**Ejemplo 1: composición de comprimidos de disgregación oral de ebastina según la presente invención**

**Ejemplo 2: composición de comprimidos de disgregación oral de ebastina sin poloxámero**

	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Nombre de ingrediente	% p/p	% p/p
Ebastina	6,6	6,6
Hidroxipropil-metilcelulosa	0,4	0,4
Povidona	0,5	0,5
Poloxámero 188	2	-
Gelatina	1,5	1,5
Croscarmelosa cálcica	15,5	15,5
Crospovidona	8	8
Manitol	50	52
Celulosa microcristalina	10,55	10,55
Croscarmelosa sódica	2	2
Dióxido de silicio coloidal	1,66	1,66
Menta trusil	0,67	0,67

Neotamo	0,07	0,07
Estearato de magnesio	0,55	0,55
Agua purificada	c.s.	c.s.
Total	100,0	100,0

Tabla 2: ejemplos de formulación (comparativa y de la invención)

**Procedimiento:**

5

**Ejemplo 1:**

Tamizado: carmelosa cálcica, manitol, crospovidona, croscarmelosa sódica, sílice hidratado coloidal, celulosa microcristalina, neotamo, menta trusil y estearato de magnesio se tamizaron separadamente a través de una malla del nº 40.

10

Preparación de la dispersión de fármaco: disolución de povidona, hipromelosa y Poloxámero 188 en agua purificada bajo agitación continua hasta obtener una disolución transparente. Adición de ebastina a dicha solución bajo agitación continua hasta obtener una dispersión homogénea.

15

Se calentó agua purificada a 60°C y se añadió gelatina para disolverla. Esta disolución de gelatina se añadió a la dispersión de fármaco anterior y se mezcló durante 15 minutos hasta obtener una dispersión de fármaco homogeneizada.

20

Granulación: se cargó carmelosa cálcica en un mezclador-granulador rápido y la disolución-dispersión de fármaco se añadió lentamente y se granuló para obtener gránulos consistentes. Se secaron los gránulos en un secador de lecho fluido.

Mezcla:

25

Los gránulos secos anteriormente indicados se mezclaron en un mezclador octogonal durante 15 minutos con manitol, croscarmelosa sódica, crospovidona, sílice hidratado coloidal, neotamo, celulosa microcristalina y aromatizante de menta trusil pre-tamizados.

30

Se añadió estearato de magnesio a la etapa anterior y se lubricó en el mezclador octogonal durante 3 minutos.

Compresión:

35

Se comprimió la mezcla lubricante utilizando punzones de forma circular de bordes biselados y cara plana de 11,0 mm.

**Ejemplo 2:** el procedimiento fue igual al proporcionado en el Ejemplo 1 excepto por la adición del poloxámero.

40

Se obtuvo el perfil de disolución para los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 en tampón de acetato a pH 4,5 con medio SLS al 0,1%, 900 ml, utilizando un aparato USP 2 a 50 rpm.

Tiempo en minutos	Producto de referencia	Ejemplo 1	Ejemplo 2
10	83	86	65
15	87	89	68
30	89	90	70
45	89	93	71
60	90	92	73

Tabla 3: perfil de disolución

45

Los datos de disolución anteriormente proporcionados revelaron que la utilización de poloxámero incrementó la solubilidad de la ebastina y alcanzando el nivel del producto de referencia.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición de disgregación oral de fármaco antihistamínico, en la que la composición comprende fármaco antihistamínico, tensioactivo de valor de equilibrio hidrófilo lipófilo (EHL) superior a 20, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
- en la que el fármaco antihistamínico es la ebastina,
- 10 en la que el tensioactivo de valor de EHL superior a 20 se selecciona de entre el grupo que consiste en poloxámero, en particular PEG-PPG-PEG poloxámero 188, PEG-PPG-PEG poloxámero 338, PEG-PPG-PEG poloxámero 237 y la combinación de los mismos,
- 15 y en la que el tensioactivo de valor de EHL superior a 20 se encuentra presente en una cantidad inferior a 5% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 20 2. Composición de disgregación oral según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo de valor de EHL superior a 20 se encuentra presente en una cantidad de por lo menos 2% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 25 3. Composición de disgregación oral según la reivindicación 1 o 2, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes hidrófilos, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de los mismos.
- 30 4. Composición de disgregación oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco antihistamínico, en particular la ebastina, está micronizado.
5. Composición de disgregación oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se encuentra en forma de comprimidos.
6. Composición de disgregación oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se prepara mediante compresión directa, granulación por vía húmeda y granulación por vía seca, más preferentemente mediante granulación por vía húmeda.