

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 577**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2011 PCT/FR2011/052691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12066254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 11796756 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2640365**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende sal precursora del ciclo de Krebs, en particular sal de citrato y su utilización como medicamento**

30 Prioridad:

18.11.2010 FR 1059468

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

01.09.2017

73 Titular/es:

**ADVICHENNE (100.0%)
2 Rue Briçonnet
30000 Nîmes, FR**

72 Inventor/es:

**ROUSSEL-MAUPETIT, CAROLINE;
GRANIER, LUC-ANDRÉ y
GUITTET, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 631 577 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 farmacéutica que comprende sal precursora del ciclo de Krebs, en particular sal de citrato y su utilización como medicamento

5 La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una sal precursora del ciclo de Krebs, siendo el citrato de potasio utilizado en particular para el tratamiento y/o la prevención de litiasis urinaria es que se manifiestan a un pH fisiológico y/o durante la acidosis urinaria durante y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalcemia y/o durante la hiperoxaluria.

10 El pH fisiológico urinario por lo general es del orden de aproximadamente 5 a 5,5.

La acidosis urinaria y/o hipocitraturia y/o hipercalcemia y/o hiperoxaluria son generalmente indicaciones litiasis urinaria.

15 La litiasis urinaria es una enfermedad que consiste en la formación de cálculos en el tracto urinario. Un cálculo urinario está formado principalmente por sustancias cristalinas La cristalización depende fuertemente de la saturación de la orina en compuestos cristalizables tales como calcio, oxalato, fósforo, magnesio, bicarbonato, ácido úrico, urato, sodio o cistina. Por lo tanto, estos diversos compuestos eliminados en la orina intervienen directamente, por su concentración y su tendencia a cristalizar, en la formación de cálculos. Pero esta tendencia también se ve influenciada por diversas sustancias inhibidores o inductoras de la cristalización. Por lo tanto las sales precursoras del ciclo de Krebs, y en particular el ion citrato, tienen una acción inhibidora en la formación de ciertos cálculos limitando o incluso impidiendo el crecimiento de los cristales, su agregación y su nucleación *in vivo* e *in vitro*.

25 Uno de los tratamientos de la litiasis urinaria es la alcalinización de la orina. Las composiciones alcalinas que comprenden sales alcalinas están indicadas generalmente en el tratamiento de acidosis urinaria y/o hipocitraturia y/o hipercalcemia y/o hiperoxaluria, pero también de ciertas tubulopatías entre ellas la cistinuria, y ciertas enfermedades metabólicas hereditarias.

30 Entre las sales alcalinas utilizadas, se puede mencionar el citrato de potasio.

Una de las ventajas del citrato de potasio es que se excreta por los riñones. El citrato urinario resulta de esta excreción tubular renal, así como, posiblemente, de la eliminación urinaria directa de un exceso de aporte exógeno, lo que da como resultado una alcalinización de la orina. Otro interés del citrato es que forma complejos con el calcio en la orina. Por lo tanto, es uno de los iones más utilizados para prevenir la formación de cálculos de fosfato de calcio, oxalato de calcio, ácido úrico y cistina, gracias a su capacidad para alcalinizar la orina y para eliminar sobresaturación de la orina con el ion oxalato.

40 Normalmente se utilizan preparaciones de citrato de potasio (principalmente preparaciones magistrales o de liberación inmediata) para la prevención de las litiasis urinarias que se manifiestan a pH fisiológicos y/o durante la acidosis urinaria y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalcemia y/o durante la hiperoxaluria. A los pacientes que presentan cálculos de este tipo se les recomienda en gran medida que continúen con el tratamiento alcalino durante toda su vida.

45 El Urocit-K es una composición farmacéutica de liberación prolongada comercial que comprende citrato de potasio y una microcera, y se presenta en forma de comprimidos. El efecto prolongado anunciado del Urocit-K se ha observado *in vitro*. El Urocit-K presenta una tolerancia gástrica baja. Además, esta formulación no es adecuada para los niños debido al tamaño de los comprimidos.

50 Sin embargo de acuerdo con Harvey (J. Clin. Pharmacol. 1989; 29: 338-341), el Urocit-K presenta un perfil de disolución *in vivo similar* al observado con un perfil de disolución inmediata. De hecho, Harvey mostró que las preparaciones líquidas (de liberación inmediata) y el Urocit-K, preparación de liberación prolongada, tienen el mismo efecto fisiológico con respecto a la alcalinización de la orina. Por lo tanto, el K-Urocit se comporta *in vivo* como una composición farmacéutica de liberación inmediata.

55 Además, un inconveniente de la ingestión de citrato de potasio es su baja tolerancia gástrica, lo que limita las cantidades que se pueden absorber en una sola dosis. Por lo tanto, las formulaciones líquidas de acción inmediata se toman durante las comidas dividiendo las dosis durante todo el día. Además, las sales de citrato tienen un sabor particularmente desagradable y poco apreciado por los pacientes y especialmente por los niños.

60 Algunos estudios (Hess B. Néphrolithiase. Forum Med Suisse. 2001; 45: 1119-1127) han mostrado que los tratamientos de los pacientes con la ayuda de sales de citrato en preparación de liberación inmediata se tuvieron que interrumpir de forma prematura para un 36 % y un 48 % de los pacientes tratados con citrato debido al mal sabor de los medicamentos y/o por los efectos secundarios, principalmente gastrointestinales (sobrecarga abdominal, gases, diarreas), lo más a menudo durante los primeros seis meses. En comparación, los tratamientos no se interrumpieron más que en un 12 y un 31 % de los casos con placebo.

Por lo tanto, los medicamentos existentes que contienen sal de citrato como principio activo plantean problemas de dosis y/o efectos secundarios, que limitan su utilización en gran medida. La necesidad de medicamentos adaptados a la litiasis urinaria que se manifiesta a pH fisiológicos y/o durante la acidosis urinaria y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalciuria y/o durante la hiperoxaluria perdura en la actualidad.

5 La composición de acuerdo con la invención aborda este problema, y en particular permite conservar las ventajas del citrato de potasio a la vez que supera los inconvenientes mencionados anteriormente.

10 La composición de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica sólida para uso oral en forma de al menos un comprimido, estando el comprimido formado por un núcleo que comprende citrato de potasio como principio activo, de preferencia como un solo principio activo, y un revestimiento que comprende al menos un agente de revestimiento, comprendiendo dicha composición de un 40 % a un 80 %, de preferencia de un 50 a un 70 % en peso de citrato de potasio basado en el peso total de la composición, siendo dicha composición capaz de liberar el citrato de potasio *in vitro*, tanto en un medio de disolución de agua purificada a pH 7 como en un medio de disolución de solución tamponada a pH 1,3, con un aparato de disolución de tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.3 « *Essai de dissolution des formes solides* », a una tasa de un 2 a un 15 % en 15 minutos, de un 15 a un 25 % en 30 minutos, y de un 30 a un 50 % en una hora. El comprimido consiste en un núcleo y un revestimiento.

20 Por lo general y de preferencia, la disolución *in vitro* de la composición de acuerdo con la invención en un medio de disolución dado, de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente, se produce independientemente del pH. Esto significa que, cualquiera que sea el pH del medio de disolución en un intervalo entre 1,3 y 7, la disolución se produce de manera similar. La solicitante ha elegido en el presente documento dos medios de disolución diferentes, cada uno caracterizado por su pH, es decir, pH 1,3 y pH 7, para definir este perfil de manera característica, de forma ventajosa de acuerdo con un ensayo fácilmente reproducible *in vitro*.

25 Por lo tanto, el comprimido de acuerdo con la invención está revestido. De acuerdo con la definición de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), un comprimido revestido es un comprimido revestido con una o varias capas de mezcla de sustancias diversas tales como resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, materiales de carga insolubles inactivos, azúcares, sustancias plastificantes, polioles, ceras, colorantes autorizados por la Autoridad competente y, en ocasiones, agentes aromatizantes y sustancias activas. Sin embargo, de acuerdo con la invención, está excluido que el revestimiento comprenda citrato de potasio.

30 Cuando el revestimiento está formado por una película de polímero muy delgada, el comprimido es dicha película (véase Ph. Eur.).

35 De forma ventajosa, el revestimiento permite a la vez enmascarar del sabor y gestionar la una cinética de liberación del citrato de potasio.

40 El « núcleo de comprimido » es, de acuerdo con la invención, toda la parte del comprimido que no es el revestimiento.

45 Por « composición farmacéutica », se hace referencia de acuerdo con la invención a una composición cuyos componentes son aceptables desde un punto de vista farmacéutico. En particular, la composición está formada por componentes apropiados y aceptables para una administración farmacéutica oral.

50 Por « componente elegido entre los elementos », se hace referencia a que el componente es uno de los elementos o bien una mezcla de estos elementos.

55 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención permite de forma muy ventajosa una liberación *in vivo* de una manera controlada, con un periodo de tiempo generalmente de cuatro horas como máximo después de la dosis, es decir, después de una sola dosis. Por liberación continua, se hace referencia de acuerdo con la invención, a una liberación que se produce constantemente *in vivo*, desde la dosis de la composición hasta un periodo de tiempo de aproximadamente cuatro horas como máximo. Una liberación de este tipo se denomina « prolongada » ya que consigue o supera un periodo de tiempo de una hora.

60 Esta liberación controlada observada *in vitro* refleja una liberación controlada en el organismo, que se puede verificar mediante la medición del pH de la orina de los sujetos tratados con esta composición, normalmente a intervalos regulares, por ejemplo cada dos horas.

65 De preferencia, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es tal que libera *in vivo* prácticamente todo el citrato de potasio (es decir, al menos un 95 % de dicha sal) durante un periodo de tiempo máximo de aproximadamente cuatro horas después de una dosis única de la composición.

Sin desear quedar ligado por hipótesis alguna, la solicitante piensa que el mecanismo de acción es tal que, cuando la composición se administra por vía oral a un sujeto y cuando el precursor del ciclo de Krebs es el citrato de potasio, el citrato se libera de forma progresiva y controlada, siendo absorbidos de ese modo en el duodeno y en el

yeyuno. Además, dado que esta liberación que se puede calificar como « lenta », se evita la posibilidad de alcalosis sanguínea.

5 Por lo tanto, esta cinética de liberación permite de forma ventajosa optimizar la cantidad de citrato de potasio administrada y del mismo modo la cantidad de citrato de potasio absorbida por el organismo y que actuar como agente alcalinizante.

10 En consecuencia, la composición de acuerdo con la invención está particularmente bien adaptada para alcalinizar la orina y para el tratamiento de la acidosis que se produce durante ciertas enfermedades urinarias, y permite una acción anti-acidosis más eficaz que las formulaciones de la técnica anterior.

15 Además, la tolerancia gástrica mejora de forma ventajosa con respecto a las formulaciones de la técnica anterior, principalmente gracias a una liberación progresiva del principio activo durante un periodo de tiempo máximo por lo general de aproximadamente 120 a aproximadamente 240 minutos, lo que permite evitar un efecto de sobrecarga del organismo del paciente demasiado importante y susceptible de crear una alcalosis.

La sal de citrato se elige entre citrato de potasio, citrato de sodio y citrato de magnesio, siendo como citrato de potasio.

20 De acuerdo con la invención, la composición de acuerdo con la invención es capaz de liberar (o disolver) el citrato de potasio *in vitro* en un medio de disolución de agua purificada a pH 7 realizado con un aparato de disolución de tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) 2.9.3 « *Essai de dissolution des formes solides* », a una tasa de un 2 a un 15 % en 15 minutos, de un 15 a un 25 % en 30 minutos, y de un 30 a un 50 % en una hora.

25 Este pH de 7 es una medición fácil de poner en práctica en laboratorio, ya que es el pH del agua purificada. Por lo tanto, la medición se realiza simplemente mediante disolución en agua purificada.

30 De acuerdo con la invención, la composición de acuerdo con la invención es capaz de liberar (o disolver) el citrato de potasio *in vitro* en un medio de disolución de solución tamponada a pH 1,3 realizado con un aparato de disolución de tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) 2.9.3 « *Essai de dissolution des formes solides* », a una tasa de un 2 a un 15 % en 15 minutos, de un 15 a un 25 % en 30 minutos, y de un 30 a un 50 % en una hora.

Este pH de 1,3 es representativo del medio ácido del estómago.

35 De forma general, la disolución *in vitro* de la composición de acuerdo con la invención en un medio de disolución dado, de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente, se produce a pH independiente. Esto quiere decir que, sea cual sea el pH del medio de disolución en un intervalo entre 1,3 y 7, la disolución se produce de acuerdo con la misma cinética. La solicitante ha elegido en el presente documento dos medios de disolución diferentes, cada uno caracterizado por su pH, es decir, pH 1,3 y pH 7, para definir este perfil de forma característica, de acuerdo con
40 un ensayo fácilmente reproducible *in vitro*.

45 Para estas mediciones, un gramo de composición farmacéutica, lo que corresponde a una unidad de dosificación, se coloca en un banco de disolución de tipo Pharmatest modelo PTW S3C, en el que las condiciones de temperatura son 37 °C ± 0,5 °C, y la velocidad de rotación es de 100 rpm (revoluciones por minuto). El volumen del recipiente de disolución es de 1 l y el medio de disolución utilizado es agua purificada a pH 7 o una solución tamponada a pH 1,3.

50 El citrato de potasio se dosifica como conoce el experto en la materia. Por ejemplo, el citrato de potasio liberado se dosifica con un fotómetro de llama, habiendo sido la técnica analítica validada de acuerdo con las recomendaciones ICH CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1).

55 Por lo tanto, la liberación de una cantidad bastante importante de citrato de potasio se evita desde que la forma entra en contacto con el líquido de disolución de forma ventajosa de acuerdo con la invención. Esto permite evitar un efecto de sobrecarga del organismo del paciente, a diferencia de las composiciones de la técnica anterior. Además, la cinética de disolución de la sal precursora del ciclo de Krebs se ralentiza de forma ventajosa al comienzo de la disolución, lo que mejora notablemente la tolerancia gástrica del producto con respecto a los productos de la técnica anterior.

60 De preferencia, el citrato de potasio está totalmente disuelto (tasa de disolución de un 100 %) en aproximadamente cuatro horas, ya sea el pH de 7 o de 1,3.

65 La composición de acuerdo con la invención comprende de un 40 % a un 80 %, de preferencia de un 50 a un 70 %, en peso de citrato de potasio sobre la base del peso total de la composición. Por lo tanto, el citrato de potasio está presente en una dosis fisiológicamente eficaz o que representa un múltiplo o un submúltiplo de una dosis eficaz para un paciente tipo.

Esto representa una tasa de principio activo, en peso con respecto al peso total de la composición, importante con respecto a lo que se conoce. Esto permite de forma ventajosa minimizar el volumen de la composición farmacéutica, y por lo tanto el volumen de dosis diaria. En consecuencia, ese modo se obtiene una mejor aceptación por parte del paciente.

5 Esto es particularmente valioso para las dosis de composición en dosis elevada y/o para los tratamientos terapéuticos pediátricos.

10 El agente de revestimiento generalmente se elige entre alginatos, polímeros de carboxivinilo, sales de sodio de carboximetil celulosa, derivados celulósicos que incluyen polímeros de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, goma de xantano y óxido de polietileno, ceras de tipo cera de parafina, cera de abejas o cera de Carnaúba, copolímeros de metacrilato de amonio de tipo A y B tal como se describe en la Farmacopea Europea, y poliácridatos de dispersión de aproximadamente un 30 % tal como se describe en la Farmacopea Europea. El agente de revestimiento es de forma preferente de acuerdo con la invención un polímero de etilcelulosa.

De acuerdo con un modo de realización de la invención, el revestimiento comprende, además de un agente de revestimiento tal como se elige entre el listado mencionado anteriormente, un agente aromatizante y/o un colorante.

20 El espesor y la homogeneidad del revestimiento es un parámetro importante de la invención, ya que influye en la difusión del precursor del ciclo de Krebs a través del revestimiento y por lo tanto la cinética de disolución de este precursor. La elección de la naturaleza y de la cantidad del agente de revestimiento utilizado es un parámetro importante de la invención.

25 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención por lo general comprende de un 0,01 % a un 5 %, de preferencia de un 0,01 % a un 2 % en peso, de forma incluso más preferente de un 1,4 a un 2,5 %, de agente de revestimiento con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender además:

- 30
- de un 10 % a un 40 %, de preferencia de un 25 % a un 35 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de un aglutinante elegido entre celulosas microcristalinas, polividona, polivinilpirrolidona, copolividona, goma laca (shellac), gelatina, polimetacrilatos, resinas sintéticas, acrilatos, maltodextrina, y almidones, y de preferencia el aglutinante comprende al menos una celulosa microcristalina;
 - 35 - de un 0,01 % a un 5 %, de preferencia de un 0,02 % a un 3 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de un agente de deslizamiento (o lubricante) elegido entre ácido esteárico, polietilenglicol, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, talco, dióxido de silicio, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, y palmitoestearato de glicerilo, y de preferencia el agente de deslizamiento se elige entre estearato de magnesio y behenato de glicerilo; y/o
 - 40 - cualquier excipiente farmacéutico apropiado, en una cantidad utilizada convencionalmente en el campo considerado, por ejemplo de un 0,0001 % a un 20 % del peso total de la composición.

45 El excipiente farmacéutico es generalmente inerte, es decir, inactivo y no tóxico, y aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Un excipiente de este tipo lo más a menudo se elige entre diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes de flujo, lubricantes, colorantes autorizados por la Administración competente, dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, plastificantes y agentes aromatizantes. Un excipiente de este tipo también puede ser un soporte elegido por ejemplo entre el grupo formado por celulosas tales como hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ciclodextrinas, polisorbato 80, manitol, gelatina, lactosa, aceites vegetales, aceites animales, carbonatos, almidones y goma arábiga.

50 De preferencia, todos los microcomprimidos tienen la misma composición y presentan una tasa de disolución similar, que es la casa de disolución que puede caracterizar a la composición farmacéutica de la invención.

55 Además, el núcleo del microcomprimido de la composición de acuerdo con la invención puede comprender al menos una matriz de liberación prolongada, de preferencia con un contenido comprendido en un intervalo de un 10 % a un 30 %, de forma incluso más preferente de un 15 % a un 25 %, en peso con respecto al peso total de la composición. Una matriz de liberación prolongada de este tipo se elige de preferencia entre alginatos, polímeros de carboxivinilo, sales de sodio de carboximetil celulosa, derivados celulósicos que incluyen polímeros de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, goma de xantano y óxido de polietileno, ceras de tipo cera de parafina, cera de abejas o de Carnaúba, copolímeros de metacrilato de amonio de tipo A y B tal como se describe en la Farmacopea Europea, y poliácridatos de dispersión de aproximadamente un 30 % tal como se describe en la Farmacopea Europea.

65 Una matriz de liberación prolongada de este tipo se define de la manera siguiente.

La Farmacopea Europea (Ph. Eur.) define, entre los comprimidos de liberación modificada, los comprimidos de liberación prolongada, los comprimidos de liberación retardada y los comprimidos de liberación secuencial. Los comprimidos de liberación modificada son comprimidos, revestidos o no, que se preparan con excipientes especiales, o mediante métodos particulares, o los dos, con el fin de modificar, la velocidad, el lugar buen momento de la liberación de la o de las sustancias activas.

En general, los comprimidos de liberación prolongada son los comprimidos que permiten liberar una sustancia activa de forma prolongada en el tiempo y de acuerdo con una cinética determinada. Esto se realiza de preferencia preparando un núcleo de comprimido, o un comprimido desnudo (es decir, sin revestimiento) utilizando una matriz de liberación prolongada en la que está presente la o las sustancias activas. Una matriz de liberación prolongada es en general un sistema matricial, lo más a menudo una red polimérica, ya sea hidrófila o lipófila. La difusión de la o las sustancias activas en el seno de esta red por lo general está influenciada no solamente por las propiedades físico-químicas inherentes a esta o estas sustancias activas (tal como solubilidad, peso molecular, ...), sino también por las que caracterizan a la red matricial (tales como: hidrofilia, grado de polimerización, velocidad de gelificación, erosión).

De acuerdo con el modo de realización de la invención, la composición farmacéutica se presenta en forma de microcomprimidos que tienen un tamaño comprendido en un intervalo de 2 a 4 mm La Farmacopea Europea (Ph. Eur.), define un comprimido como una preparación sólida que contiene una unidad de dosis de una o varias sustancias activas. Los comprimidos se obtienen aglomerando, mediante compresión, un volumen constante de partículas, o mediante otro método de fabricación apropiado tal como extrusión, molienda o criodesecación (liofilización). Los comprimidos están destinados a la vía oral. Los comprimidos se presentan generalmente en forma de un cilindro recto cuyas caras inferiores y superiores pueden plana o convexa y con los bordes biselados. El tamaño de un comprimido, o dimensión media, por lo tanto es generalmente el diámetro de este cilindro, o un equivalente. Por el contrario, si la altura del cilindro es importante, y superior al diámetro del cilindro, el tamaño del comprimido tiene la altura de este cilindro.

Por "microcomprimido", de acuerdo con la invención se hace referencia a un comprimido de tamaño comprendido en un intervalo de 2 a 4 mm (en general con una precisión con respecto al tamaño de $\pm 10\%$). Los microcomprimidos tienen la misma composición y cada uno presenta una tasa de disolución similar, que es la tasa de disolución que puede caracterizar a la composición farmacéutica de la invención. Esta tasa de disolución normalmente se establece sobre la base de una unidad de la preparación, es decir, en el contexto de la invención, de un gramo de microcomprimidos. Debido al pequeño tamaño del microcomprimido, un solo microcomprimido no será suficiente para una dosis, y para cada dosis, se administrarán varios microcomprimidos.

Una ventaja de la forma en microcomprimidos es que se facilita la dosis para el paciente, con respecto a una dosis de un solo comprimido de volumen más importante. Esto es particularmente ventajoso cuando el paciente es un niño.

De acuerdo con la invención se entiende que el paciente podrá ingerir varios microcomprimidos en cada dosis, de acuerdo con la dosis terapéutica que es apropiada para el mismo (dosis diaria dividida entre el número de dosis al día). Por lo tanto una dosis de medicamento corresponde a varios microcomprimidos, es decir, a un conjunto de microcomprimidos. Por lo tanto, la invención tiene como objeto abarcar también un conjunto de microcomprimidos, que corresponde a una dosis terapéutica. El experto en la materia es capaz de evaluar el número de microcomprimidos que corresponden a una dosis terapéutica, en función de las necesidades de la persona, de su edad, de su peso, en función de la cantidad de sal de citrato por microcomprimido, así como el número de dosis al día.

Los microcomprimidos de acuerdo con la invención están revestidos, lo que permite un enmascaramiento del sabor.

Los microcomprimidos de acuerdo con la invención están particularmente bien adaptados para el tratamiento de las litiasis urinarias que se manifiestan a un pH fisiológico y/o durante la acidosis urinaria y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalcúria y/o durante la hiperocalcúria, debido a su perfil de liberación óptimo.

La composición de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en mamíferos, más precisamente en el ser humano, y de forma totalmente particular en niños.

El método de fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención por lo general comprende las tres etapas sucesivas que se describen a continuación.

La primera etapa es una etapa de mezcla del citrato de potasio de preferencia del principio activo individual, con los otros ingredientes que componen el núcleo de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La mezcla se realiza por ejemplo en una mezcladora por gravedad de tipo Stuart STR4, pero también se puede realizar en cualquier otro tipo de mezcladora industrial.

La segunda etapa es una etapa de fabricación de los comprimidos, a partir de la mezcla obtenida en la primera etapa, realizada generalmente mediante una primera operación de comprensión directa en una prensa giratoria, por

ejemplo para la fabricación de microcomprimidos de tamaño de 2 mm (de tipo PR12) con la ayuda de sí soportes que posee cada uno una cabeza con seis troqueles de 2 mm. A continuación con esta segunda etapa comprende una segunda operación de eliminar el polvo de los comprimidos fabricados en el transcurso de la primera operación.

- 5 La tercera etapa es una etapa de revestimiento, con el agente de revestimiento, de los microcomprimidos obtenidos en la segunda etapa. El agente de revestimiento por lo general se aplica en forma de solución o de suspensión en condiciones que favorecen la evaporación del disolvente.

10 De acuerdo con un modo de realización de la invención, la composición comprende de un 55 % a un 70 % de citrato de potasio, de un 20 a un 40 % de celulosa microcristalina, de un 0,02 % a un 3 % de estearato de magnesio, de un 0,01 % a un 1 % de behenato de glicerilo y de un 1 a un 3 % de polímero de etil celulosa, con respecto al peso total de la composición.

15 La invención también tiene como objeto una composición de acuerdo con la invención para su utilización como medicamento.

20 La invención también tiene como objeto una composición de acuerdo con la invención para su utilización como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de las litiasis urinarias que se manifiestan a un pH fisiológico y/o durante la acidosis urinaria y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalciuria y/o durante la hiperoxaluria.

25 La invención se ilustra con la figura 1 adjunta, que representa el perfil de disolución en tasa T de disolución (porcentaje de principio activo - citrato de potasio) en función del período de duración t (min) para cuatro composiciones / condiciones diferentes identificadas por A1 y A2 (composición de acuerdo con la invención y pH respectivos de 7 y 1,3) y B1 y B2 (composiciones de acuerdo con la técnica anterior, Urocit-K, y pH respectivos de 7 y 1,3).

La figura 1 se comenta en el ejemplo que sigue a continuación, que ilustra la invención sin limitarla.

30 Ejemplo :

Se prepara un lote de microcomprimidos de tamaño (diámetro medio) 2 mm de acuerdo con el método descrito anteriormente, es decir, una etapa de mezcla de los polvos, seguida por una etapa de compresión, y a continuación por una etapa de revestimiento. Este lote es el lote A, formado por 200 g de microcomprimidos. Estos microcomprimidos tienen la siguiente composición:

35 Citrato de potasio (principio activo, fuente Dr Paul Lohmann) : 66,9 %
 Celulosa microcristalina (aglutinante, Ceolus® KG-802 de la compañía Asahi) : 19,7 %
 Celulosa microcristalina (aglutinante, Ceolus® UF-711 de la compañía Asahi) : 9,8 %
 Estearato de magnesio (agente de deslizamiento) : 2,0 %
 40 Behenato de glicerilo (agente lubricante, referencia comercial Compritol® ATO 888 de la compañía GATTEFOSSE) : 0,01 % ;
 Polímero de etil celulosa (agente de revestimiento, referencia comercial Ethocel® 20 standard premium de la compañía Dow) : 1,66 %.

45 Estos microcomprimidos son bien aceptados y tolerados por los pacientes. Además, no tienen sabor y se tragan fácilmente.

50 La figura 1 muestra el perfil de disolución *in vitro* de un gramo de estos microcomprimidos en agua, en las condiciones descritas anteriormente, durante un periodo de tiempo de 2 horas. Los microcomprimidos A se colocaron en un banco de disolución Pharmatest modelo PTW S3C, en los que las condiciones de temperatura son $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la velocidad de rotación es de 100 rpm. De acuerdo con el medio de disolución, se obtuvieron dos curvas diferentes, A1 y A2 respectivamente, para una solución de agua purificada a pH 7 y para una solución tamponada a pH 1,3. Las curvas A1 y A2 son ligeramente idénticas, sobre todo para un periodo de tiempo inferior a 1 h incluso treinta minutos.

55 Como se ilustra en la Figure 1, los microcomprimidos del lote A son capaces de liberar la sal de citrato *in vitro* en un medio de disolución de agua purificada a pH 7, así como en una solución tamponada a pH 1,3, a una tasa respectivamente de un 4,5 y un 3,7 % en 15 minutos, de un 20,6 y un 18,6 % en 30 minutos, y de un 48,6 y un 44,0 % en una hora.

60 Los comprimidos genéricos de Urocit-K se adquirieron en el mercado en forma de una caja de 90 comprimidos de referencia « Comprimidos MFG RISING de Citrato de potasio (1080 mg) - Genérico para Comprimidos RX 1505494-03363 de Urocit-k de 1080 mg (10 meq) », comercializado por WALGREENS, Indianápolis, USA. El experimento se repitió sobre estos comprimidos. Se obtuvieron dos curvas diferentes, B1 y B2 respectivamente, para una solución de agua purificada a pH 7 y para una solución tamponada a pH 1,3. Las curvas B1 y B2 son ligeramente idénticas, sobre todo para un periodo de tiempo inferior a 1 h incluso treinta minutos. Las curvas B1 y B2 cruzan las curvas A1

y A2 durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 h y 1 h 30.

5 Como se ilustra en la figura 1, los comprimidos de Urocit-K A son capaces de liberar la sal de citrato *in vitro* en un medio de disolución de agua purificada a pH 7, así como en una solución tamponada a pH 1,3, a una tasa respectivamente de un 37,0 y un 42,1 % en 30 minutos, y de un 50,5 y un 55,1 % en una hora.

10 La figura 1 muestra que las curvas de disolución de acuerdo con la invención (A1 y A2) y de acuerdo con la técnica anterior (B1 y B2) son muy diferentes, en particular al comienzo de la disolución, en el que los valores de las pendientes son muy distintos. Esto demuestra una liberación progresiva y mucho más lenta del principio activo que es la sal de citrato de acuerdo con la invención, editando un efecto de sobrecarga del organismo que sería susceptible de crear una alcalosis. Además, esta diferencia permite ciertamente explicar en parte la mejora importante de la tolerancia gástrica con respecto al Urocit-K.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida para uso oral en forma de al menos un comprimido, estando dicho comprimido formado por un núcleo que comprende citrato de potasio como principio activo y un revestimiento que comprende al menos un agente de revestimiento, comprendiendo dicha composición de un 40 % a un 80 %, de preferencia de un 50 % a un 70 %, en peso de citrato de potasio sobre la base del peso total de la composición, presentándose dicha composición en forma de microcomprimidos, que tienen de preferencia un tamaño comprendido en un intervalo de 2 a 4 mm, siendo dicha composición capaz de liberar el citrato de potasio *in vitro*, tanto en un medio de disolución de agua purificada a pH 7 como en un medio de disolución de solución tamponada a pH 1,3 con un aparato de disolución de tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.3. « *Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas* », a una tasa de un 2 a un 15 % en 15 minutos, de un 15 a un 25 % en 30 minutos y de un 30 a un 50 % en una hora, para su utilización como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de las litiasis urinarias que se manifiestan a un pH fisiológico y/o durante la acidosis urinaria y/o durante la hipocitraturia y/o durante la hipercalciuria y/o durante la hiperoxaluria.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, de modo que comprende de un 0,01 % a un 5 %, de preferencia de un 0,01 % a un 2 % en peso, de forma incluso más preferente de un 1,4 a un 2,5 % de agente de revestimiento con respecto al peso total de la composición.
3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, de modo que el agente de revestimiento se elige entre alginatos, polímeros de carboxivinilo, sales de sodio de carboximetil celulosa, derivados celulósicos que incluyen polímeros de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, goma de xantano, óxido de polietileno, ceras de tipo cera de parafina, cera de abejas o cera de carnaúba, copolímeros de metacrilato de amonio de tipos A y B tal como se describe en la Farmacopea Europea, y poliacrílatos de dispersión de aproximadamente un 30 % tal como se describe en la Farmacopea Europea, y el agente de revestimiento es de preferencia un polímero de etilcelulosa.
4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de modo que comprende además de un 10 % a un 40 %, de preferencia de un 25 a un 35 %, en peso, con respecto al peso total de la composición, de un aglutinante elegido entre celulosas microcristalinas, polividona, polivinilpirrolidona, copolividona, goma laca, gelatina, polimetacrilatos, resinas sintéticas, acrilatos, maltodextrina y almidones, y de preferencia el aglutinante comprende al menos una celulosa microcristalina.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de modo que comprende además de un 0,01 % a un 5 %, de preferencia de un 0,02 % a un 3 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de un agente de deslizamiento elegido entre ácido esteárico, polietilenglicol, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, talco, dióxido de silicio, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo y palmitoestearato de glicerilo, y de preferencia el agente de deslizamiento se elige entre estearato de magnesio y behenato de glicerilo.
6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de modo que el núcleo del comprimido comprende al menos una matriz de liberación prolongada, de preferencia con un contenido comprendido en un intervalo de un 10 % a un 30 %, de preferencia de un 25 a un 35 %, en peso con respecto al peso total de la composición.
7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de modo que comprende de un 55 % a un 70 % de citrato de potasio, de un 20 a un 40 % de celulosa microcristalina, de un 0,02 % a un 3 % de estearato de magnesio, de un 0,01 % a un 1 % de behenato de glicerilo y de un 1 a un 3 % de polímero de etil celulosa, con respecto al peso total de la composición.

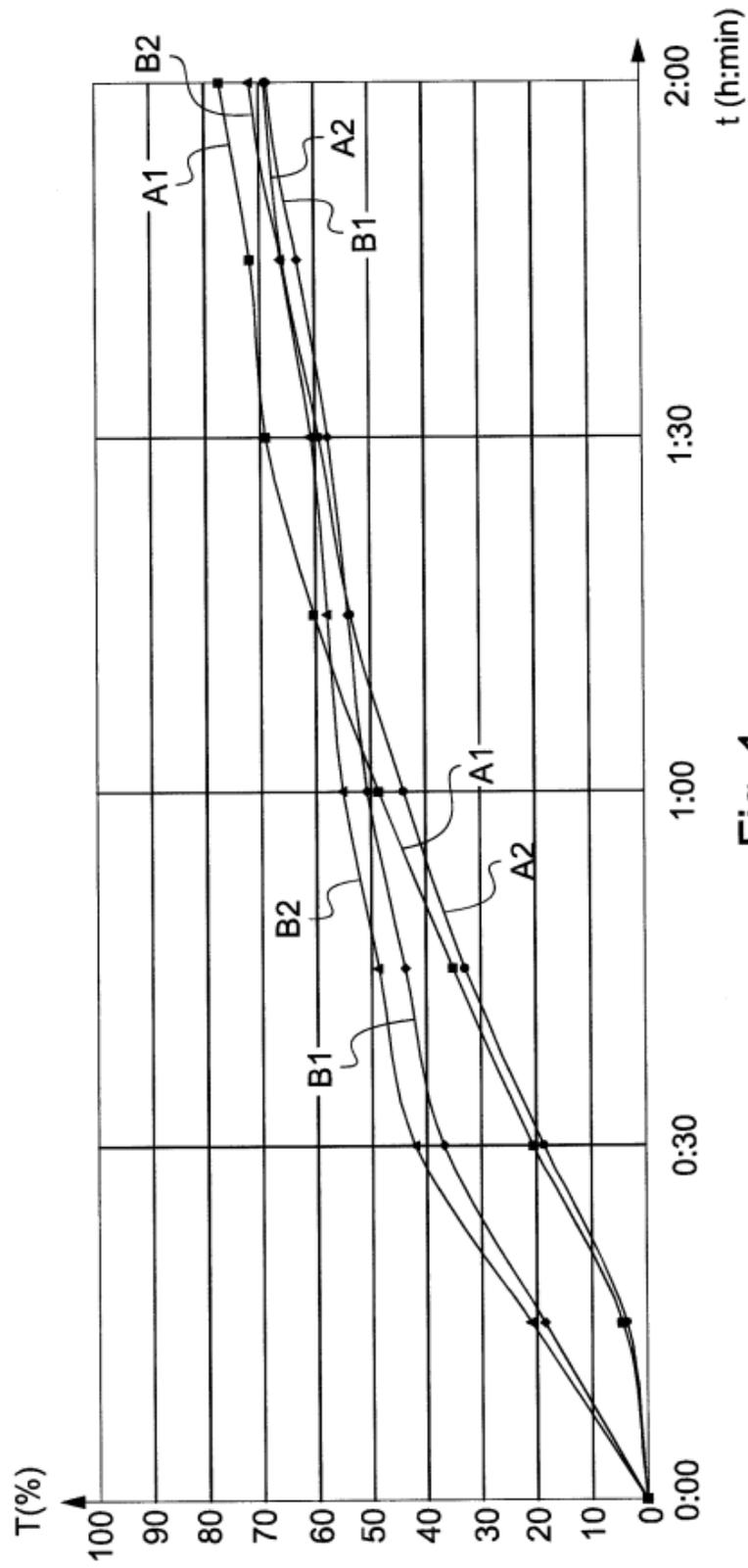


Fig. 1