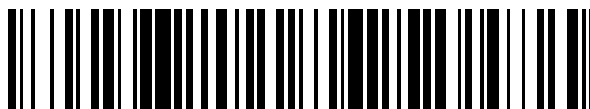


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 354**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2005** **PCT/EP2005/051340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2005** **WO05092291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2005** **E 05717133 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 1732517**

54 Título: **Composiciones de liberación prolongada que comprenden torasemida y un polímero formador de matriz**

30 Prioridad:

25.03.2004 ES 200400740

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

12.09.2017

73 Titular/es:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

ROMERO, ALFONSO;
GUERRERO, MARTA y
GUGLIETTA, ANTONIO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 632 354 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

Composiciones de liberación prolongada que comprenden torasemida y un polímero formador de matriz.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones diuréticas de liberación prolongada que contienen torasemida como ingrediente activo.

10 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra las curvas de la tasa de liberación *in vitro* (valores acumulados) de torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (IR) y comprimidos de liberación prolongada (PR) de acuerdo con el Ejemplo 8.

15 La Figura 2 muestra las curvas de la tasa de liberación *in vitro* de torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (IR) y comprimidos de liberación prolongada (PR) de acuerdo con el Ejemplo 8.

La Figura 3 muestra las curvas de concentración plasmática en el hombre después de la administración de torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (IR) y comprimidos de liberación prolongada (PR) de acuerdo con el Ejemplo 8.

20 La Figura 4 muestra las curvas del número de urgencias urinarias en el hombre frente al tiempo después de la administración de torasemida comparativamente para comprimidos de liberación inmediata (IR) y comprimidos de liberación prolongada (PR) de acuerdo con el Ejemplo 8.

Antecedentes de la Invención

25 La torasemida (documento US 4018929) es un potente diurético con un extenso uso clínico. La torasemida actúa principalmente inhibiendo la reabsorción de sodio en el miembro ascendente del asa de Henle (Puschett JB y Jordan LL. Mode of action of Torasemide in man. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. 1990; 8(1): 7-13). La torasemida interfiere con la bomba de $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ en la membrana celular luminal y bloquea la conductancia de cloruro basolateral (Greger R. Inhibition of active NaCl reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle by torasemide. Arzneim Forsch./Drug Res. 1988; 38(1): 151-155).

35 La biodisponibilidad de la torasemida es del 80-90 % después de la administración oral, la cinética es lineal y la semivida de eliminación es de 3-4 horas. El perfil farmacocinético se caracteriza por un pico de concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) que se alcanza al cabo de un periodo bastante corto de tiempo ($t_{\text{máx}}$: aproximadamente 1 hora) y por una eliminación rápida ($t_{1/2}$: aproximadamente 3-4 horas) (Neugebauer G, Besenfelder E y Möllendorf E. Pharmacokinetics and metabolism of torasemide in man. Arzneim Forsch./Drug Res. 1988; 38(1): 164-166). La torasemida muestra una relación de dosis a respuesta lineal a dosis de 2,5 a 20 mg por volumen urinario. La excreción de sodio ejerce un efecto mínimo sobre el potasio. (Scheen AJ. Dose-response curve of torasemide in healthy volunteers. Arzneim Forsch./Drug Res. 1988;38(1):156-159; Barr WH et al. Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. 1990; 8(1): 29-37). Se observan los efectos máximos sobre las excreciones de orina y electrolitos aproximadamente 2 horas después de la administración oral (Lesne M. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. Arzneim Forsch./Drug Res. 1988; 38(1): 160-163). Todos estos efectos se vuelven clínicamente evidentes como una diuresis aguda y por episodios de urgencia urinaria e incomodidad suprapúbica (Lambe R, Kennedy O, Kenny M y Darragh A. Study of tolerance and diuretic properties of torasemide following oral or intravenous administration to healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31(Supl): 9-14). Los documentos US2003/153608, US2003/118648, WO2003/35029, WO2003/74033, WO2005/58286 revelan composiciones que contienen torasemida con un patrón de liberación variado. Por lo tanto, la disponibilidad de composiciones de torasemida que puedan evitar las urgencias urinarias problemáticas causadas por las composiciones de liberación inmediata convencionales es de gran interés.

Resumen de la invención

55 Es un objeto de la presente invención preparar composiciones diuréticas que puedan proporcionar niveles plasmáticos más estables de torasemida para evitar el pico inicial. Esto proporcionará un perfil cinético con menores fluctuaciones y niveles más constantes. Por tanto, se reduce la frecuencia de urgencias urinarias, lo que da como resultado una mayor comodidad para pacientes que necesitan tratamiento con torasemida.

60 Las composiciones de la presente invención comprenden torasemida como ingrediente activo, y un excipiente elegido de polímeros formadores de matriz, por ejemplo polímeros de ácido acrílico, celulosa, behenato de glicerol, goma guar, goma xantana, quitosano, polivinilalcohol y similares. En cada composición, puede usarse solo un

polímero o una mezcla de los mismos. Otros componentes que completan las composiciones de la presente invención son los excipientes habituales en la tecnología farmacéutica, que comprenden diluyentes, por ejemplo lactosa, celulosa, manitol, fosfato de calcio y similares, así como mezclas de los mismos; agentes de acción aglutinante y disgregante, por ejemplo, Aerosil®200, almidón y similares, así como mezclas de los mismos; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco y similares, así como mezclas de los mismos. Generalmente, las composiciones de la presente invención contienen el ingrediente activo en una proporción de 0,5 a 20 %, y el polímero formador de matriz en una proporción de 1 a 40 % de acuerdo con la reivindicación 1. Las composiciones de la presente invención son comprimidos para administración oral.

Las composiciones de la presente invención mantienen la diuresis durante un periodo máximo de 24 horas, preferiblemente dentro de las primeras 12 horas; por tanto, se evita la posible alteración de la enuresis nocturna. Como la $C_{\text{máx}}$ de los niveles plasmáticos alcanzada después de la administración es mínima, se previene la urgencia urinaria problemática inducida por las composiciones de liberación inmediata.

Descripción detallada de la invención

Los comprimidos de la presente invención contienen el ingrediente activo, torasemida, en una cantidad de 0,5 a 20 mg. En la práctica, se prefieren dosis de 5, 10 y 20 mg por comprimido. Los polímeros formadores de matriz se eligen de los siguientes grupos: 1) polímeros acrílicos, por ejemplo Carbopol® (un carbómero, un polímero de ácido acrílico), Kollicoat® (un copolímero de ácido metacrílico) y sus análogos y derivados; 2) polímeros de celulosa, por ejemplo, Methocel® (hidroxipropilmetilcelulosa), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, Natrosol® (hidroxietilcelulosa) y sus análogos y derivados; 3) Compritol® (behenato de glicerilo); 4) Meyprogat® (goma guar) y sus análogos y derivados; 5) goma xantana; 6) quitosano; 7) gelatina y 8) polivinilalcohol y sus derivados.

Las composiciones de la presente invención contienen el ingrediente activo, torasemida, en una proporción de 0,5 a 20 % y el polímero formador de matriz en una proporción de 1 a 40 %. El polímero formador de matriz más conveniente se encontró que era la goma guar, preferiblemente en una proporción del 4 %. Sin embargo, pueden emplearse otros polímeros formadores de matriz en las composiciones; sus proporciones pueden variarse dentro de un intervalo relativamente amplio. Por tanto, se formula Carbopol® a concentraciones de 1 a 20 %, preferiblemente de 10 %, Methocel® a concentraciones de 1 a 50 %, preferiblemente de 40 %, Natrosol® y Compritol® a concentraciones de 1 a 40 %, preferiblemente de 20 %, Kollicoat® a concentraciones de 1 a 40 %, preferiblemente de 15 %, y Meyprogat® a concentraciones de 1 a 40 %, preferiblemente de 4 %.

Los comprimidos de la presente invención se fabrican de acuerdo con procedimientos estándares de tecnología farmacéutica mediante compresión directa o granulación en húmedo de tal modo que la humedad del gránulo seco resultante sea menor del 10 %.

Se efectúa una prueba de disolución *in vitro* en los comprimidos de la presente invención usando el aparato 2/elemento de agitación por paletas (de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU.) a 50 rpm.

Para obtener un perfil de disolución que modelice completamente las condiciones fisiológicas, se efectúa la prueba dentro de las primeras 2 horas a pH 1 y después de ello a pH 6,8. Los resultados obtenidos se presentan en las Figuras 1 y 2. La Fig. 1 muestra la liberación de torasemida (valores acumulados) y la Fig. 2 muestra la liberación de torasemida.

La presente invención se ilustra además, pero sin limitación, por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Carbopol® y un peso total de 85 mg

Torasemida	5,0 mg
Carbopol 940®	10,0 mg
Lactosa	48,0 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
Aerosil® 200	0,5 mg
Manitol c.s.	85 mg

Ejemplo 2: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Methocel[®] y un peso total de 100 mg

Torasemida	5,0 mg
Methocel K 15 M [®]	40,0 mg
Lactosa	18,0 mg
Almidón de maíz	36,2 mg
Almidón pregelatinizado	0,3 mg
Aerosil [®] 200	0,5 mg

Ejemplo 3: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Natrosol[®] y un peso total de 85 mg

Torasemida	5,0 mg
Natrosol HX [®]	20,0 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
Aerosil [®] 200	0,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.	85 mg

5

Ejemplo 4: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Compritol[®] y un peso total de 100 mg

Torasemida	5,0 mg
Compritol 888 [®]	20,0 mg
Lactosa	38,0 mg
Almidón de maíz	36,2 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
Talco	0,5 mg

Ejemplo 5: Comprimidos de 10 mg de torasemida con Kollicoat[®] y un peso total de 85 mg

10

Torasemida	10,0 mg
Kollicoat [®] SR 30 D	30,0 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Talco	1,0 mg
Fosfato de calcio c.s.	85 mg

Ejemplo 6: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Meyprogat[®] y un peso total de 100 mg

Torasemida	5,0 mg
Meyprogat [®] 90	4,0 mg
Lactosa	54,0 mg
Almidón de maíz	36,2 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
Aerosil [®] 200	0,5 mg

15

Ejemplo 7: Comprimidos de 5 mg de torasemida con Meyprogat[®] y un peso total de 85 mg

Torasemida	5,0 mg
Meyprogat [®] 90	3,4 mg
Almidón de maíz	30,77 mg
Aerosil [®] 200	0,42 mg
Estearato de magnesio	0,25 mg
Lactosa	45,16 mg

Ejemplo 8: Comprimidos de 10 mg de torasemida con Meyprogat[®] y un peso total de 170 mg

Torasemida	10,0 mg
Meyprogat [®] 90	6,8 mg
Almidón de maíz	61,54 mg
Aerosil [®] 200	0,85 mg
Estearato de magnesio	0,51 mg
Lactosa	90,30 mg

Ejemplo 9: Comprimidos de 20 mg de torasemida con Meyprogat[®] y un peso total de 340 mg

Torasemida	20,0 mg
Meyprogat [®] 90	13,6 mg
Almidón de maíz	123,08 mg
Aerosil [®] 200	1,70 mg
Estearato de magnesio	1,02 mg
Lactosa	180,6 mg

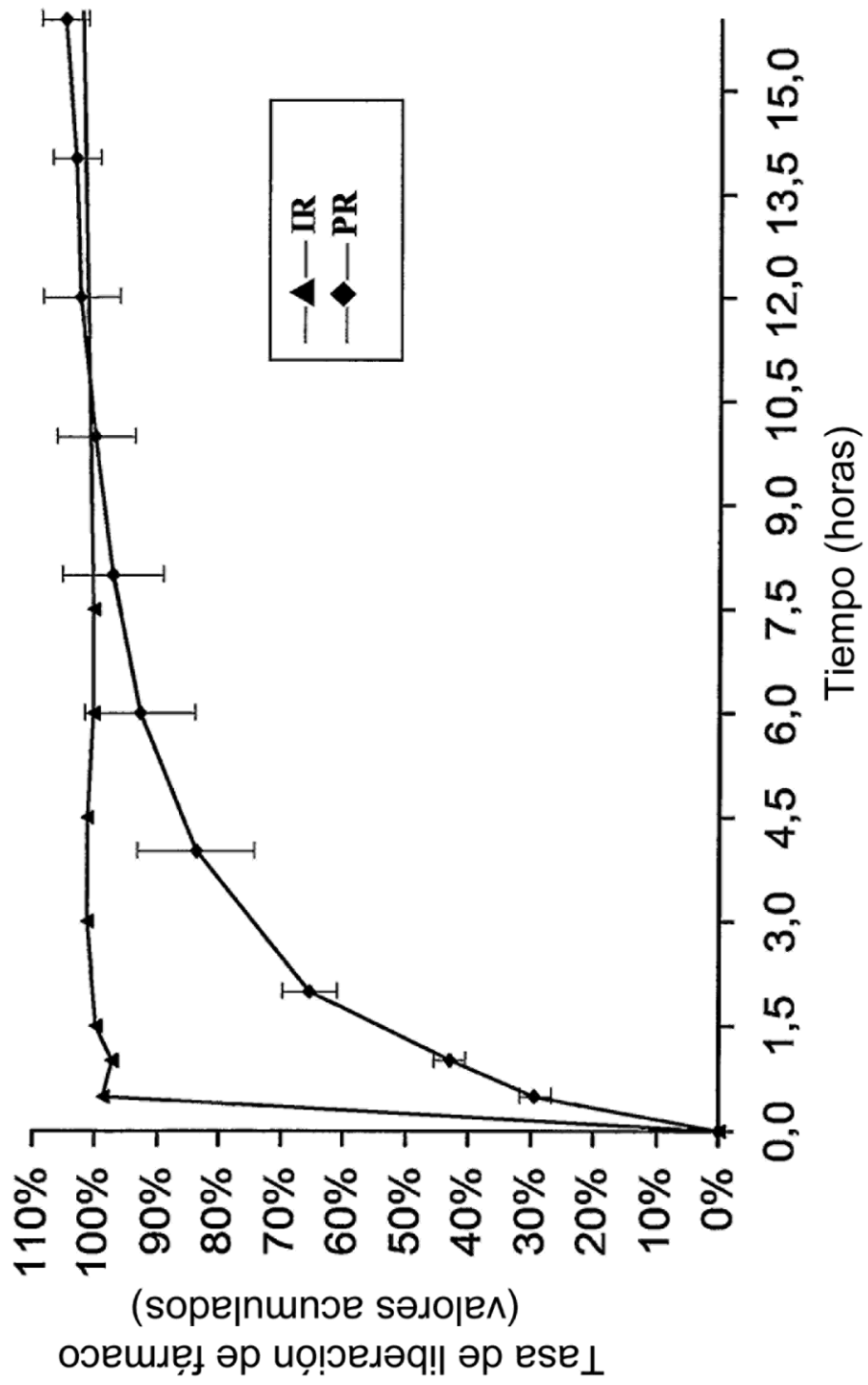
Ejemplo 10: Farmacocinética de la torasemida en el hombre

- 5 Se efectuó un ensayo clínico aleatorizado en un grupo de 10 voluntarios sanos a los que se administró de forma cruzada un comprimido de 10 mg de liberación prolongada de torasemida y un comprimido de 10 mg comercial de liberación inmediata de torasemida (Sutril[®], Novag, España) Hubo un intervalo de 1 semana entre la administración de cada comprimido. La composición de torasemida de liberación prolongada exhibía un pico menor de niveles
- 10 plasmáticos ($C_{\text{máx}}$) alcanzado menos agudamente ($t_{\text{máx}}$) con niveles más constantes y menores fluctuaciones (Fig. 3) La composición de liberación prolongada producía una menor frecuencia de episodios de diuresis que la composición de liberación inmediata (Fig. 4).
- 15 Estos datos muestran que las composiciones de torasemida de la presente invención producen un pico menor de niveles plasmáticos y menores fluctuaciones que la composición de liberación inmediata. Además, hay un menor número de episodios de urgencias urinarias después de la composición de torasemida de liberación prolongada.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones de liberación prolongada que contienen torasemida como ingrediente activo, un polímero formador de matriz y lactosa como diluyente, donde
 - a) la torasemida está presente a una proporción de 0,5 a 20 % en peso; y
 - b) el polímero formador de matriz es goma guar a una proporción de 1 a 40 % en peso.
2. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde estas composiciones son comprimidos para administración oral.
3. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, donde el polímero formador de matriz comprende además uno o más del grupo de polímeros consistente en ácido acrílico, celulosa, behenato de glicerilo, goma xantana, quitosano, gelatina, polivinilalcohol y mezclas de los mismos.
4. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 3, donde el polímero formador de matriz es un polímero de ácido acrílico.
5. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 3, donde el polímero formador de matriz se selecciona del grupo consistente en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.
6. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la torasemida está presente a una proporción de 4 a 10 %.
7. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde los polímeros formadores de matriz están presentes a una proporción de 2 a 40 %.
8. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además uno o más excipientes seleccionados del grupo consistente en diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes.
9. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 8, donde los diluyentes se seleccionan del grupo consistente en celulosas, manitol, fosfato de calcio y mezclas de los mismos.
10. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 8, donde los aglutinantes se seleccionan del grupo consistente en Aerosil®200, almidón y mezclas de los mismos.
11. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 8, donde los disgregantes se seleccionan del grupo consistente en Aerosil®200, almidón y mezclas de los mismos.
12. Composiciones de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 8, donde los lubricantes se seleccionan del grupo consistente en estearato de magnesio, talco y mezclas de los mismos.

FIG. 1



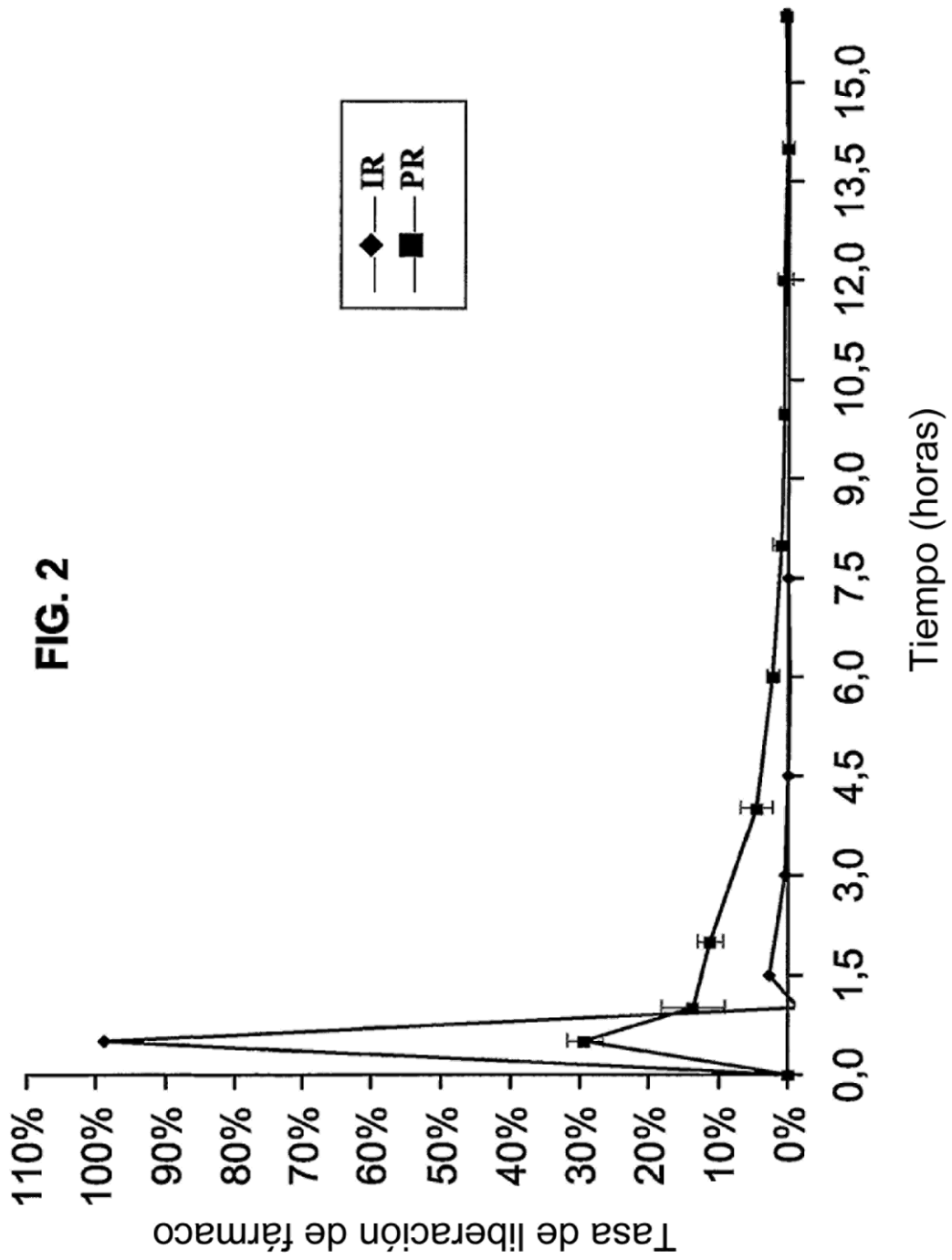


FIG. 3

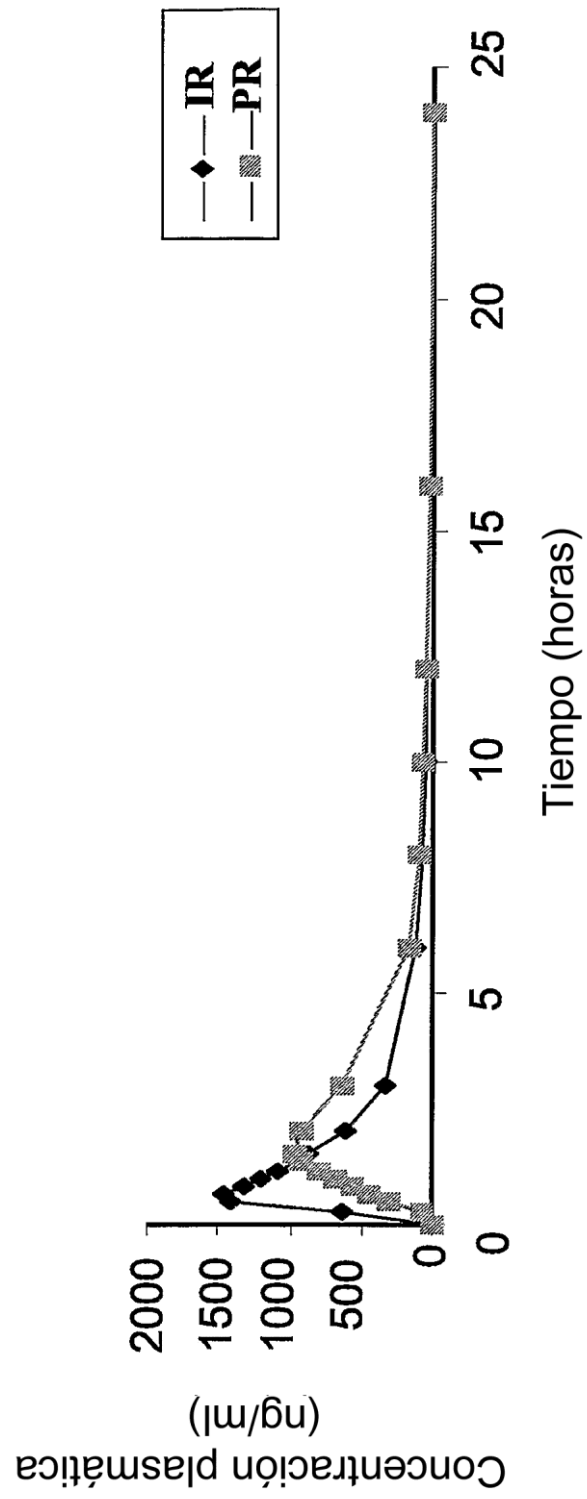


FIG. 4

