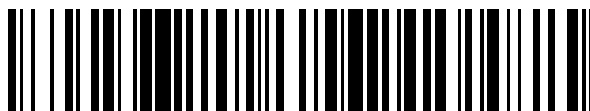


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 203**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2012 PCT/EP2012/000200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12097978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012 E 12703955 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2665468**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de inmunosupresores**

30 Prioridad:

18.01.2011 GB 201100786

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**EMS S.A. (100.0%)
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença KM 08
Bairro Chacara Assay
CEP-13186-901 Hortolandia, SP, BR**

72 Inventor/es:

**SANTUS, GIANCARLO y
SOLDATI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 203 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 farmacéuticas de inmunosupresores

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la liberación pulsátil de inmunosupresores, particularmente sales de micofenolato, para proporcionar una buena biodisponibilidad y efectos secundarios gastrointestinales reducidos.

Antecedentes

10 Los inmunosupresores se usan principalmente para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos. Se sabe que también tienen otras actividades biológicas, tales como actividad antiinflamatoria, antipsoriásica, antiviral y antitumoral. Los inmunosupresores pueden funcionar bloqueando la proliferación de células B y T, al inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima clave involucrada en la síntesis de purinas. Los inmunosupresores, sin embargo, tienen poca biodisponibilidad.

15 El ácido micofenólico es un inmunosupresor conocido, pero tiene poca biodisponibilidad. Para superar la escasa biodisponibilidad del ácido micofenólico se han realizado varios intentos, incluida la formación de profármacos de éster. La Patente de los Estados Unidos 4,753,935 describe el más importante de estos ésteres: el éster de morfolinoetilo, comercializado como CELLCEPT® - ROCHE, que se absorbe y luego se escinde en ácido micofenólico y logra una notable mejora en la biodisponibilidad, pero la técnica tiene limitaciones debido a los efectos secundarios principalmente en nivel gastrointestinal.

20 Otro enfoque para superar los problemas gastrointestinales del ácido micofenólico que se ha sugerido es el desarrollo de sales de metales alcalinos, principalmente sodio, en forma de formulaciones recubiertas entéricas. La Patente Europea EP 892 640 describe, recubrimientos entéricos que permanecen intactos durante al menos 2 horas en un entorno ácido y luego se desintegran a un pH de 6,8 que imita los jugos intestinales. Una limitación de este enfoque está en la variabilidad ligada a los diferentes pH gastrointestinales de los pacientes. La más conocida de estas preparaciones se comercializa como comprimidos Myfortic® EC. Este enfoque se describe en las publicaciones PCT WO03/032978 y WO2007/093346.

25 Un tercer enfoque se describe en las publicaciones PCT WO2009/022355 y WO2006/024479, e implica preparaciones de liberación extendida de micofenolato de sodio donde se obtiene una liberación gradual del ingrediente activo a lo largo del tiempo. En este caso, una limitación puede ser la biodisponibilidad, ya que se sabe que el ácido micofenólico tiene una ventana de absorción óptima en la parte superior del intestino.

30 La liberación pulsátil de fármaco es una técnica conocida que administra una explosión de liberación de fármaco dentro del cuerpo en uno o más intervalos de tiempo predeterminados. La liberación pulsátil se puede usar para evitar la degradación/irritación del fármaco en el estómago o, por ejemplo, la capacidad de administrar fármacos liberados en diferentes sitios en el tracto gastrointestinal, etc. La liberación pulsátil se puede lograr empleando comprimidos, cápsulas o pellas provistos de un sistema de recubrimiento de membrana barrera o dependientes del pH. Alternativamente, la liberación pulsátil se puede lograr proporcionando una membrana permeable al agua sobre un comprimido, cápsula o pella y proporcionando un material dentro del comprimido, cápsula o pella que se expande o espume al contacto con agua. Con este sistema una vez que haya penetrado suficiente agua en la membrana, el comprimido, cápsula o pella explotará liberando el ingrediente activo del fármaco.

35 La Patente de los Estados Unidos 4,871,549 describe los "sistemas de explosión controlados en el tiempo" en los que la liberación del fármaco es causada por la explosión de una membrana después de un período de tiempo definido. Este sistema está compuesto por diversos núcleos, capas, membranas y materiales de recubrimiento, que se pueden mezclar de diferentes maneras para dar como resultado diversos patrones de liberación de fármaco. De esta forma, las preparaciones de liberación sostenida se podrían usar para reducir la frecuencia de dosificación, para evitar efectos secundarios indeseables y para obtener una eficacia terapéutica óptima.

40 La patente de los Estados Unidos 5,472,708 describe formas de dosificación unitaria para administrar fármacos en una serie de eventos de liberación secuencial y pulsátil, a través de una pluralidad de poblaciones de pellas recubiertas dentro de una forma de dosificación unitaria tal como una cápsula. Variando la proporción de los ingredientes de recubrimiento o el espesor del recubrimiento de una población de pellas entre sí, se puede controlar el tiempo de liberación de las pellas.

45 Los sistemas de administración pulsátil patentados también están disponibles actualmente en Watson Pharmaceuticals Inc ("DPHS" and "PPDS") y de Victory Pharma Inc ("PULSYS").

50 Aunque se conocen tecnologías de liberación pulsátil, todavía existe la necesidad de un sistema de liberación pulsátil menos complejo que sea compatible con las demandas de la administración de inmunosupresores y particularmente sales de micofenolato.

La presente invención se refiere a un sistema de administración pulsátil de fármaco de pulso único obtenido con un sistema de recubrimiento permeable al agua, insoluble en agua, independiente del pH, aplicado sobre un núcleo hinchable que contiene un inmunosupresor.

Sumario de la invención

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención es una formulación pulsátil de un inmunosupresor con recubrimientos poliméricos independientes del pH para lograr una liberación inmediata de inmunosupresores en la parte superior del tracto intestinal, como se define en la reivindicación 1.

Descripción de la invención

- 10 La presente invención, como se define en la reivindicación 1, proporciona composiciones pulsátiles que comprenden el inmunosupresor micofenolato de sodio como el ingrediente activo para la administración una vez al día o dos veces al día en el que dicha composición proporciona un mejor tratamiento del paciente con buena biodisponibilidad y efectos secundarios gastrointestinales reducidos

- 15 En particular, la presente invención se refiere a formas de dosificación que se pueden romper de un solo pulso. Se ha desarrollado una forma de dosificación con un compartimento interno que contiene un polímero hinchable y un recubrimiento externo insoluble en agua, pero permeable al agua, independiente del pH, de dicho compartimento interno. El compartimento interno puede ser un núcleo de comprimido, una pella o una cápsula.

Al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales, el agua penetra a través del recubrimiento exterior de polímero y/o los poros creados en la película, e hidrata el polímero hinchable del compartimento interior para hacer que se hinche.

- 20 Este hinchamiento del polímero desarrollará una presión dentro del comprimido, cápsula o pellas que romperá el recubrimiento externo independiente del pH que conduce a la liberación del fármaco. Antes de la ruptura del recubrimiento y la liberación del fármaco, hay un tiempo de retardo controlado por el tiempo requerido para que el polímero del compartimento interno se hinche lo suficiente como para provocar la ruptura, por la permeabilidad y las propiedades mecánicas del recubrimiento externo y por las dimensiones de los poros dentro del recubrimiento.

- 25 Los términos "polímero independiente del pH", "recubrimiento independiente del pH" se refieren a las propiedades de ciertos polímeros, o formulación de recubrimiento, para que no se vean afectados por el pH. Esto es diferente, por ejemplo, del "recubrimiento entérico" que depende del pH y permanece intacto en el fluido gástrico artificial, tal como el HCl pH 1, pero luego se desintegra en el fluido intestinal artificial, como la solución regulada KH_2PO_4 pH 6.8.

- 30 La presencia en el compartimento interno de un polímero hinchable apropiado es crítica para el rendimiento de la presente formulación pulsátil. En el caso de un comprimido recubierto con película, el compartimento interior es el núcleo del comprimido. Los polímeros hinchables que se emplean son derivados de la celulosa que tienen características de hinchazón selectiva y se prefieren ya que se hinchan más en el entorno básico que en uno ácido. Estos polímeros son los llamados carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio) tales como, por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Nymcel®, etc. Estos polímeros se han seleccionado por sus características de hinchamiento.

- 35 Cuando están en contacto con el fluido gástrico, los polímeros comienzan a hincharse y la hinchazón provoca la ruptura de la película independiente del pH con la liberación del ingrediente activo.

Una ventaja de las realizaciones preferidas de esta invención es que la formulación pulsátil permite una buena biodisponibilidad y estabilidad de un inmunosupresor tal como ácido micofenólico sin la necesidad de polímeros entéricos.

- 40 Sorprendentemente, en la realización preferida de la invención, la formulación innovadora pulsátil de sal de ácido micofenólico proporciona buena estabilidad y perfil de disolución cuando se compara con un producto de referencia Myfortic.

- 45 El compartimento interno está revestido con recubrimientos poliméricos independientes del pH tales como etilcelulosa, por ejemplo, ETHOCEL® de Dow, AQUACOAT® de FMC o SURELEASE® de Colorcon. El recubrimiento se puede aplicar en dispersión acuosa o en solventes orgánicos. El recubrimiento puede incluir adicionalmente uno o más componentes tales como formadores de poros o plastificantes. El formador de poros es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, METHOCEL®. Los plastificantes apropiados son citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, triacetina, etc. El plastificante está presente en una cantidad del 1 al 40 % en peso y preferiblemente del 5 al 10 % del peso total del recubrimiento.

- 50 La presente invención se puede usar para la biodisponibilidad mejorada de cualquier inmunosupresor. Aunque se ha descrito en relación con el inmunosupresor preferido, el micofenolato de sodio se puede usar con inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, voclosporina, antibióticos monoclonales y rapamicina o mezclas de los mismos.

5 Las composiciones preferidas de micofenolato de sodio de la invención se administran en una dosis en el intervalo de 0,5 a 2,0 g/día de micofenolato de sodio. Una dosificación y administración común es aproximadamente 1,5 g/día dividido dos veces al día. La dosis recomendada en el trasplante renal en adultos es de 720 mg dos veces al día (BID), preferiblemente con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. En pacientes pediátricos, la dosis se debe ajustar de acuerdo con el área de superficie corporal, siendo la dosis de 400 mg/m² hasta un máximo de 720 mg BID.

10 Las composiciones de micofenolato de sodio de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros inmunosupresores tales como, por ejemplo, esteroides convencionales, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, anticuerpos monoclonales, etc. Las composiciones de micofenolato de sodio se pueden administrar en administración concomitante, secuencial o por separado con los otros inmunosupresores.

La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos. La formulación basada en el sistema empleado en los ejemplos se puede formar mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica.

Ejemplo 1. Preparación de formulación pulsátil de micofenolato (no de acuerdo con la invención)

Composición del núcleo

Micofenolato de sodio (correspondiente a ácido micofenólico 360 mg)	384,8 mg
Lactosa anhidra	110,5 mg
Croscarmelosa de sodio	65,0 mg
Povidona K30	40,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,2 mg
Estearato de magnesio	6,5 mg
Etanol (eliminado durante el procedimiento)	50,0 mg

15

Composición de la película

Etilcelulosa	9,75 mg
Hipromelosa 5 cps	4,5 mg
Trietilcitrate	0,75 mg
Acetona/agua (eliminada durante el procedimiento)	300,0 mg

Procedimiento

El micofenolato de sodio, el dióxido de silicio coloidal y la povidona se tamizaron y mezclaron durante unos pocos minutos.

20 La mezcla de polvos se amasó con etanol y el granulado húmedo se pasó a través de un tamiz de 2,0 mm.

El granulado se secó en un horno estático a 40 – 50 °C y luego se pasó a través de un tamiz de 0,8 mm.

Luego se adicionaron excipientes adicionales (lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio).

Después de la mezcla, la mezcla final se comprimió hasta el peso objetivo (punzones cóncavos en forma de cápsula de 17,0 x 7,2 mm).

25 Los comprimidos de núcleo obtenidos se recubrieron en un aparato de recubrimiento en bandeja usando una solución de etilcelulosa en acetona: agua (90:10 p/p). Temperatura del lecho de los comprimidos: 30-35 °C.

Ejemplo 2. Preparación de formulación pulsátil de micofenolato con recubrimiento de película acuosa

Núcleo

Micofenolato de sodio (correspondiente a ácido micofenólico 360 mg)	384,8 mg
Lactosa anhidra	110,5 mg
Croscarmelosa de sodio	80,0 mg
Povidona K30	25,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,2 mg
Estearato de magnesio	6,5 mg
Etanol (eliminado durante el procedimiento)	45,0 mg

Composición de la película acuosa

Película seca (8 % del total de la película)

Dispersión de etilcelulosa Surelease®	80 %
Hipromelosa (5 cps)	15 %
Trietilcitrate	5 %

5 Agua purificada (92 % del total de la película)

Los comprimidos de núcleo del ejemplo 2, se prepararon con el mismo procedimiento de fabricación informado en el ejemplo 1, y luego se recubrieron en una máquina de recubrimiento en bandeja usando una dispersión acuosa de etilcelulosa.

10 La suspensión de recubrimiento de película se mantuvo bajo agitación suave durante el procedimiento. Los comprimidos de temperatura del lecho: 45 °C.

Se recogieron muestras de comprimidos en diferentes tiempos de pulverización equivalentes a 1 mg; 3 mg; 5 mg; 10 mg y 15 mg de película seca y se midió la disolución y se informa en el ejemplo 4 punto B.

Ejemplo 3. Preparación de formulación pulsátil con recubrimiento sin plastificante citrato de trietilo.

Composición del núcleo

15 El núcleo se preparó como en el ejemplo 2

Composición de la película

Película seca (8 % del total de la película)

Dispersión de etilcelulosa Surelease®	85 %
Hipromelosa (5 cps)	15 %

Agua purificada (92 % del total de la película)

20 Los comprimidos de núcleo del ejemplo 3 se recubrieron en una máquina de recubrimiento en bandeja usando la dispersión acuosa de etilcelulosa.

La suspensión de recubrimiento de película se mantuvo bajo agitación suave durante el procedimiento. Los comprimidos de temperatura del lecho: 45 °C.

25 Se recogieron muestras de comprimidos en diferentes momentos de pulverización equivalentes a 5 mg y 10 mg de película seca.

Ejemplo 4. Liberación in vitro

5 El procedimiento de prueba de disolución aplicado fue el procedimiento oficial de la FDA para comprimidos de liberación retardada de ácido micofenólico: aparato USP II (paleta); 50 rpm; Medio: etapa ácida: HCl 0,1N (120 min), etapa de solución reguladora: solución reguladora pH 6,8 (60 min); Volumen 750 ml (ácido), 1000 ml (solución reguladora); Tiempo de muestreo (min) 120 (ácido) 10, 20, 30, 45 y 60 (solución reguladora).

A) Prueba de disolución realizada en comprimidos recubiertos con película de la formulación 1 frente a la referencia Myfortic EC.

	Form. del ejemplo 1 (n = 6)	Myfortic EC (n = 12)
Tiempos de muestreo (min)	% Liberado	% Liberado
0	0	0
120 (etapa ácida)	0	0
120 + 10 (etapa de regulación)	4	1
120 + 20 (")	30	22
120 + 30 (")	56	58
120 + 45 (")	89	95
120 + 60 (")	98	102

Los dos perfiles de liberación son similares.

10 B) La prueba de disolución se realizó en comprimidos acuosos recubiertos con película del ejemplo 2 a diferente cantidad de recubrimiento. Los resultados obtenidos se informan a continuación:

Tiempo de muestreo (min)	% liberado en diferentes cantidades de recubrimiento				
	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg
0	0	0	0	0	0
120 (etapa ácida)	2	1	2	2	0
120 + 10 (etapa de regulación)	29	23	14	10	5
120 + 20 (")	64	52	32	25	12
	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg
120 + 30 (")	88	73	52	49	18
120 + 45 (")	97	94	75	76	31
120 + 60 (")	101	102	89	90	44

15 Como se esperaba, la liberación de micofenolato disminuye a medida que aumenta la cantidad de recubrimiento del núcleo.

C) El ensayo de disolución se realizó en comprimidos recubiertos con una película acuosa del ejemplo 3 a diferentes cantidades de recubrimiento sin plastificante.

Los resultados obtenidos se informan a continuación:

Tiempo de muestreo (min)	% liberado en diferentes cantidades de recubrimiento	
	5 mg	10 mg
0	0	0
120 (etapa ácida)	2	1
120 + 10 (etapa de regulación)	21	12
120 + 20 (")	53	25
120 + 30 (")	82	38
120 + 45 (")	94	58
120 + 60 (")	100	77

Como se esperaba, la liberación de micofenolato disminuye, aumentando la cantidad de recubrimiento en el núcleo.

5 Ejemplo 5. Estabilidad

La estabilidad de las formulaciones preparadas como se describe en los ejemplos 1 a 3 se verificó mediante ensayo de sustancias relacionadas y disolución después de 6 meses a temperatura ambiente y en condiciones aceleradas, de acuerdo con las directrices ICH, y no hubo cambios significativos a partir de los resultados iniciales.

Ejemplo 6. Actividad biológica (no según la invención)

- 10 La actividad biológica de las composiciones de la presente invención frente al producto comercial de referencia Myfortic® se puede evaluar en ensayos de bioequivalencia clínica estándar. Por ejemplo, se pueden administrar dos comprimidos de 384,8 mg de micofenolato de sodio (equivalente a 360 mg de ácido micofenólico) de Myfortic® y del ejemplo 1 de la presente invención a 24 pacientes con trasplante renal estable en una dosis única, en un diseño de etiqueta abierta cruzado de dos vías, según lo informado por Arns W et al. in Clin Transplant 19, 199-206 (2005). Se
- 15 puede esperar una reducción en la variabilidad de AUC, C_{max} y T_{max} del ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica de liberación pulsátil de pulso único, en la que el ingrediente activo es un inmunosupresor, que comprende un compartimento que contiene 62,1 % en peso de una sal sódica de micofenolato como inmunosupresor, 12,9 % en peso de croscarmelosa de sodio como polímero soluble en agua, 17,8 % en peso de lactosa, 4,0 % en peso de povidona, 2,1 % en peso de dióxido de silicio coloidal, y 1,0 % en peso de estearato de magnesio, todo basado en el peso total del compartimento, estando dicho compartimento recubierto, ya sea con

10 (i) 0,16 % en peso o 0,48 % en peso de una película seca, basado en el peso seco de la película con relación al peso total del compartimento que comprende el inmunosupresor, consistiendo esta película en 80 % en peso de etilcelulosa como polímero insoluble en agua pero permeable al agua, independiente del pH y 15 % en peso de hidroxipropilmetil celulosa como sustancia formadora de poros, y 5 % en peso de citrato de trietilo como plastificante; o con

15 (ii) 0,81 % en peso de una película seca, basado en el peso seco de la película con relación al peso total del compartimento que comprende el inmunosupresor, consistiendo esta película en 85 % en peso de etilcelulosa como polímero insoluble en agua, pero permeable al agua, independiente del pH y 15 % en peso de hidroxipropilmetil celulosa como sustancia formadora de poros

en el que tras el contacto del polímero hinchable en agua con el fluido gástrico se hincha para provocar la ruptura de la película independiente del pH con liberación de pulso único de la sal de micofenolato.