

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 331**

51 Int. Cl.:

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/EP2014/078391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015** **WO15097053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14814872 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3086782**

54 Título: **Formulación farmacéutica optimizada para el tratamiento de modificaciones inflamatorias del esófago**

30 Prioridad:

23.12.2013 EP 13199278

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

19.12.2018

73 Titular/es:

DR. FALK PHARMA GMBH (100.0%)
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg, DE

72 Inventor/es:

GREINWALD, ROLAND;
MÜLLER, RALPH;
PRÖLS, MARKUS y
WILHELM, RUDOLF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 694 331 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

Formulación farmacéutica optimizada para el tratamiento de modificaciones inflamatorias del esófago

- 5 Para el tratamiento de procesos y de modificaciones inflamatorias del esófago, como por ejemplo, de la esofagitis eosinofílica, se requiere una forma de fármaco, la cual tras aplicación oral posibilite la disponibilidad local del principio activo budesonida en una concentración lo suficientemente alta en el lugar de la inflamación. Este concepto denominado como de focalización en el esófago no puede realizarse con la aplicación oral de una solución de principio activo simple, dado que existe un alto riesgo de que el principio activo sea tragado entonces de manera
- 10 rápida y casi cuantitativa en el estómago. El objetivo de focalización en el esófago ha de lograrse por lo tanto preferentemente debido a que se posibilita un deslizamiento lento del principio activo por la mucosa del esófago unido a una humectación completa de la superficie, así como a una adherencia del principio activo. Este tipo de aplicación lleva el principio activo de manera precisa al lugar de actuación. Ha de tenerse en cuenta también que el tratamiento terapéutico del esófago requiere de manera ideal requisitos especiales adicionales en lo que a la forma de fármaco de refiere, en dependencia de qué población de pacientes ha de tratarse. La presente invención es particularmente adecuada para poner a disposición una forma de fármaco adecuada a la edad, que puede usarse de manera fácil y fiable en pacientes adultos y de esta manera alcanza un alto nivel de cumplimiento de la dosis diaria prescrita ("*compliance*").
- 15 20 La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, la cual conlleva una limitación del funcionamiento del esófago y que se caracteriza por una infiltración del epitelio del esófago con granulocitos eosinófilos. Desde finales de la década de los años setenta se describió la esofagitis eosinofílica como casuística y desde finales de la década de los años noventa se ha diagnosticado cada vez más. Parece existir una respuesta transmitida por las células Th2 a alérgenos propagados por el aire o asimilados a través de alimentos, que conduce a una descarga de IL-13, IL-15 y al aumento de la producción de Eotaxina-3. Debido a ello se atraen granulocitos eosinófilos. Clínicamente se dan en primer plano una disfagia a menudo de existencia prolongada, así como impactación de bolo alimenticio. El diagnóstico requiere conforme al estándar la detección de ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento en el esófago en pacientes con síntomas de una disfunción del esófago. En el caso de algunos pacientes se observan solamente modificaciones en la mucosa que son fáciles de pasar por alto. La esofagitis eosinofílica afecta a menudo a los hombres y aparece a menudo tanto durante la infancia, como también a edad adulta joven.
- 25 30 El documento WO 2009/064417 divulga compuestos para el tratamiento de inflamaciones gastrointestinales. Los compuestos que allí se describen comprenden un corticosteroide y al menos un agente adicional para el tratamiento de la inflamación. En el documento WO 2009/064457 se divulgan compuestos que contienen corticosteroide, que se adecuan para el tratamiento de inflamaciones del tracto gastrointestinal.
- 35 40 El documento US 2007/0111978 describe procedimientos para paliar enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Se propone en este caso la preparación de una solución altamente viscosa a partir de una suspensión de budesonida con una muy alta concentración de sucralosa. El documento US 2009/0264392 describe procedimientos y compuestos que se adecuan para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. En el caso de este método de tratamiento se usa un esteroide y un agente que se adhiere a la mucosa.
- 45 En el documento EP 2 151 235 A1 se divulgan formulaciones farmacéuticas, en concreto comprimidos efervescentes de budesonida, sin embargo no comprimidos bucodispersables.
- El documento US 2007/0020330 se refiere a compuestos farmacéuticos, los cuales contienen siempre azelastina y uno o varios esteroides como antihistamínico o agente antihistamínico.
- 50 Es una tarea de la presente invención poner a disposición formulaciones farmacéuticas, las cuales por un lado conlleven ventajas en la aplicación y por otro lado puedan prepararse bien y ponerse a disposición en una forma estable durante su almacenamiento.
- 55 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en particular a un comprimido efervescente para uso bucodispersable, que comprende como principio activo farmacéutico budesonida o una sal o un derivado de ésta farmacéuticamente aceptable y que se usa preferentemente en adultos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del esófago.
- 60 Es conocido en general el tipo de uso de comprimidos efervescentes, que tras disolución en agua se usan como solución bebible o como enjuague. Este uso del principio activo tiene para la indicación descrita diferentes desventajas, como por ejemplo el uso de un gran volumen de agua (habitualmente 250 ml) y la dilución que ello conlleva del principio activo o la distribución del principio activo en la totalidad de la cavidad bucal, así como el habitualmente practicado rápido tragado de la solución hacia el estómago. Se conoce también el uso de budesonida en la esofagitis eosinofílica (Straumann et al., Gastroenterology, 2010, p. 1526-1537). En este estudio se usaron sin embargo ampollas líquidas, las llamadas "*respules*", cuyo uso previsto es la inhalación, introduciéndose el contenido de la ampolla anteriormente en un atomizador y entonces inhalándose. Desviándose de este uso previsto se usó en
- 65

el estudio citado la suspensión de budesonida de la ampolla como solución para beber.

El comprimido efervescente según la invención por el contrario no se disuelve en agua antes del uso y se diferencia por tanto claramente del modo de uso habitual de los comprimidos efervescentes. El comprimido efervescente según la invención no se usa para la preparación de una solución para beber, sino que se usa oralmente y se coloca por ejemplo sobre la lengua, preferentemente la punta de la lengua, y se disuelve lentamente bajo la influencia de la saliva en la boca. Por tanto el comprimido efervescente bucodispersable según la invención se diferencia claramente de formulaciones conocidas con anterioridad en lo que se refiere a la composición y a la forma.

El comprimido efervescente bucodispersable según la invención puede denominarse también como comprimido efervescente lingual, dado que durante la aplicación ha de ponerse preferentemente en contacto con la lengua. La forma de formulación puede abreviarse también como BUL (del alemán *Budesonid-haltige linguale Brausetablette*, comprimido efervescente lingual con contenido de budesonida).

El uso bucodispersable del comprimido efervescente es una forma de uso especial, en cuyo caso el comprimido se usa como tal oralmente y se dispone por ejemplo sobre la lengua, preferentemente la punta de la lengua, y tras cerrarse la boca se presiona ligeramente contra el paladar. De esta manera se inicia la reacción efervescente y se activa el flujo de saliva pasados aproximadamente 5-15 segundos. Los componentes del comprimido comienzan a disolverse en la saliva. Mediante el reflejo de tragar natural se traga entonces la saliva por porciones y humecta de manera continua el esófago, de manera que se da de esta manera una adherencia de budesonida a la mucosa. Durante la descomposición del comprimido efervescente el paciente traga por término medio 5-10 veces, de manera que el esófago se humecta de manera permanente con líquido de saliva con contenido de principio activo. El comprimido efervescente se deshace por completo y no quedan partes residuales perceptibles. No será necesario beber líquido después, dado que no se provoca un estímulo para beber. Una ventaja de la formulación optimizada consiste por lo tanto precisamente en que no ha de beberse líquido después, y de esta manera se garantiza un tiempo de permanencia lo suficientemente largo de la sustancia activa terapéuticamente budesonida en las zonas afectadas del esófago. La aplicación termina tras 1,5 a 2 minutos y posibilita una distribución concentrada de budesonida en el esófago. La distribución del principio activo dentro del esófago sobre la mucosa del esófago se produce en este caso únicamente con saliva. Se evita de igual manera una amplia distribución de budesonida ya en la cavidad bucal. El comprimido efervescente bucodispersable según la invención puede ser tomado muy cómodamente por pacientes en momentos adecuados.

El comprimido efervescente bucodispersable según la invención se administra con el uso en la cavidad bucal del paciente, donde se deshace rápidamente en una pluralidad de pequeñas partículas. El comprimido efervescente bucodispersable según la invención ventajosamente no solo presenta la capacidad de deshacerse rápidamente en una pequeña cantidad de líquido, preferentemente por tanto sin bebida adicional de agua. Otra ventaja es un sabor aceptable y una buena sensación en la boca al usarse. Son ventajosas también la suficiente resistencia a la rotura y una gran estabilidad de almacenamiento también en condiciones con alta temperatura y alta humedad del aire, así como la posibilidad de una gran carga con el principio activo budesonida. El comprimido efervescente bucodispersable según la invención presenta una alta estabilidad mecánica, debido a lo cual el procesamiento posterior, el envasado y el transporte no son problemáticos. Ha de resaltarse en particular que los comprimidos efervescentes bucodispersables según la invención presentan en comparación con las preparaciones farmacéuticas conocidas anteriormente, una estabilidad a largo plazo mejorada, lo cual se muestra por ejemplo mediante las tablas 2 y 3.

El uso según la invención del comprimido efervescente reduce claramente el riesgo de una absorción no deseada de budesonida en la circulación sistémica. De esta manera no se produce un uso bucal o sublingual de la forma de fármaco. Además de ello no se absorben en caso del uso previsto cantidades de budesonida relevantes a través de la mucosa bucal. Con respecto a los comprimidos fundentes, los cuales se usan también de manera bucodispersable, existe la clara ventaja de que la desintegración de los comprimidos efervescentes permite una liberación continua que dura de 1,5 a 2 minutos y con ello aplicación tópica del principio activo sobre la mucosa del esófago. Los comprimidos fundentes tienen en relación con el uso por el contrario la desventaja de que se desintegran directamente y por esta razón pueden tomarse solo de un trago. Además de ello los comprimidos efervescentes son más fáciles de fabricar industrialmente en comparación con los comprimidos fundentes. Son por tanto objeto de la presente invención comprimidos efervescentes bucodispersables que contienen de 0,25 mg a 5 mg de budesonida, preferentemente de 0,3 a 4 mg, de manera particularmente preferente de 0,4 a 3 mg y de manera muy particularmente preferente de 0,5 a 2,0 mg de budesonida según las reivindicaciones. La budesonida usada puede usarse en cualquier forma aceptable farmacéuticamente. La cantidad indicada representa la cantidad total de principio activo de budesonida en un comprimido efervescente bucodispersable. En una forma de realización preferente el comprimido efervescente bucodispersable según la invención no contiene ningún principio activo farmacéutico adicional.

Un componente esencial del comprimido efervescente bucodispersable es un sistema, el cual en presencia de saliva puede desarrollar gas, para lograr de esta manera el efecto efervescente. Es requisito indispensable que este sistema de desarrollo de gas sea compatible farmacéuticamente. Un sistema de desarrollo de gas de este tipo consiste por un lado en un ácido débil o en una sal de un ácido débil. En presencia de agua resulta de ello el ácido

débil libre. El ácido no debe ser sin embargo demasiado fuerte, para evitar influencias negativas en la salud. Puede tratarse en este caso de ácido tartárico, de ácido acético, de ácido láctico y de manera particularmente preferente de ácido cítrico. Habitualmente se usan las sales de los ácidos, es decir, por ejemplo, sales de sodio, de magnesio o de calcio. El otro componente del sistema de desarrollo de gas consiste en una sal de un ácido, que en interacción con un ácido adicional puede liberar un gas. De manera preferente se trata de sales del ácido carbónico. En este caso puede tratarse de carbonatos o de bicarbonatos, como por ejemplo, carbonato sódico o de potasio o bicarbonatos sódicos o de potasio o carbonatos cálcicos, así como mezclas de estas sales. Es esencial que se libere un gas inofensivo para la salud, concretamente CO₂, en cantidades pequeñas al usarse el comprimido efervescente. El gas se libera mediante la interacción de los componentes generadores de gas con saliva.

Un comprimido efervescente bucodispersable según la invención presenta una masa, la cual se encuentra entre 100 mg y 200 mg, los comprimidos efervescentes bucodispersables tienen preferentemente una masa de 120 mg a 160 mg. Las formas de realización muy particularmente preferentes de los comprimidos efervescentes bucodispersables tienen una masa de 133 mg a 147 mg.

Las dimensiones del comprimido efervescente según la invención son de igual manera esenciales. Los comprimidos efervescentes tienen preferentemente un diámetro, el cual se encuentra entre 5 y 10 mm. Es preferente que los comprimidos efervescentes sean redondos, no siendo necesaria sin embargo forzosamente una forma completamente redonda. Pueden elegirse desvíos de la forma redonda. Los comprimidos efervescentes son preferentemente biplanos, encontrándose el diámetro preferentemente entre 6,0 y 8,0 mm y de manera particularmente preferente entre 6,9 y 7,3 mm. La altura del comprimido efervescente bucodispersable se encuentra preferentemente entre 1,5 y 3,0 mm, de manera particularmente preferente entre 1,6 y 2,8 mm y de manera muy particularmente preferente entre 1,8 y 2,6 mm.

En lo que se refiere a las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable, éstas son esenciales. La resistencia a la rotura del comprimido efervescente se encuentra preferentemente entre un valor de 10 y de 100 N, de manera particularmente preferente entre 20 N y 70 N y se determina preferentemente según la Farmacopea Europea según la monografía 2.9.8.

En la comprobación de resistencia mecánica de comprimidos se sujeta la unidad de prueba sólida entre dos machos o un macho y una superficie. Entonces se deja actuar una fuerza sobre la unidad de prueba (comprimido) y se determina la fuerza, la cual es necesaria para dar lugar a una rotura en el comprimido. La determinación de la resistencia a la rotura del comprimido efervescente bucodispersable según la invención puede llevarse a cabo por ejemplo con dispositivos de prueba completamente automáticos. Estos sistemas de prueba son puestos a disposición por ejemplo por la empresa Pharmatest con la denominación comercial WHT 3ME. Naturalmente pueden usarse también dispositivos de prueba similares.

La resistencia a la rotura preferente posibilita por un lado una buena y reproducible producción industrial, pero también una suficiente estabilidad mecánica. Según la invención los comprimidos efervescentes bucodispersables presentan una friabilidad (resistencia a la abrasión) de como máximo un 5 %, preferentemente de como máximo un 1 %. La friabilidad (resistencia a la abrasión) se determina de manera preferente según la Farmacopea Europea según la monografía 2.9.7.

La forma, la consistencia y las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable son esenciales, dado que el tamaño y la forma posibilitan por un lado la desintegración continua y relativamente uniforme en presencia de saliva. Por otro lado permiten una suficiente estabilidad mecánica, de manera que el comprimido efervescente durante el uso previsto no se desintegra de manera anticipada en partes parciales y debido a ello ya no posibilita un uso según la invención. Las propiedades del comprimido efervescente bucodispersable tienen como consecuencia que ya no resulta una sensación de cuerpo extraño en la boca, y de esta manera el uso es percibido por el paciente como subjetivamente agradable.

Las propiedades del comprimido efervescente descritas en la forma de realización particularmente preferente permiten la administración de dosis individual variable de budesonida en una cantidad de preferentemente 0,5 a 3 mg de budesonida. La cantidad procesada de principio activo no tiene en este caso ninguna influencia en los parámetros de calidad descritos y relevantes para el uso, tales como el tamaño, la forma y la estabilidad mecánica. Una división del comprimido no es necesaria, más bien un comprimido se corresponde con una dosis de uso.

Cuanto más baja es la dosis de budesonida en el comprimido, más altos son los requisitos en lo que se refiere a la selección de los excipientes adecuados para garantizar una suficiente estabilidad a largo plazo de la forma de fármaco. Una degradación no deseada del principio activo sería particularmente indeseada cuando se administran dosificaciones bajas, dado que entonces ya no estaría presente la cantidad farmacéutica suficiente del principio activo en los comprimidos. De manera sorprendente ha podido mostrarse que la estabilidad física-química de la budesonida en el comprimido efervescente se posibilita solo debido a la composición según la invención. También aunque excipientes individuales formen parte del estado de la técnica de comprimidos efervescentes, es posible de manera preferente solo con exactamente la composición cualitativa y cuantitativa según la invención una estabilidad a largo plazo de la forma de fármaco de hasta 36 meses para todas las dosificaciones de un comprimido

efervescente de budesonida para uso bucodispersable. Los comprimidos efervescentes según la invención pueden almacenarse a temperatura ambiente.

En una forma de realización preferente un comprimido efervescente según la invención contiene una polivinilpirrolidona. En este caso se trata de productos de polimerización de la vinilpirrolidona. Las polivinilpirrolidonas de bajo peso molecular son higroscópicas, de manera particularmente preferente se usa según la invención la povidona K25. Es posible también usar derivados de polivinilpirrolidona conocidos en el ámbito. La cantidad usada de polivinilpirrolidona (por ejemplo, povidona K25) es de preferentemente 1 a 10, de manera particularmente preferente de 1,5 a 3,5 % en peso referido al comprimido terminado.

Es necesario que el comprimido efervescente bucodispersable según la invención presente un sabor agradable. Se añade por lo tanto una sustancia, la cual deja un sabor dulce al disolverse en la boca. Dado que el uso de sacarosa puede ser desventajoso, se usa un endulzante alternativo. Este es sucralosa. En el caso de la sucralosa se trata de sacarosa, estando sustituidos los radicales hidroxilos por átomos de cloro. La sucralosa es en comparación con la sacarosa claramente más dulce. Sin embargo, las condiciones de preparación y los otros componentes del comprimido efervescente bucodispersable han de estar ajustados de tal manera que no se dé ninguna desintegración de la sucralosa, la cual podría conducir a coloraciones indeseadas. En el comprimido efervescente bucodispersable la proporción de sucralosa es de preferentemente entre 0,1 y 1,0 % en peso, de manera particularmente preferente de entre 0,2 y 0,6 % en peso, referido al comprimido terminado.

Otro componente usado preferentemente del comprimido efervescente bucodispersable es docusato sódico. En este caso se trata de una sustancia tipo cera, blanca, que se usa como agente solubilizante y agente emulsionante en particular para el principio activo budesonida. La cantidad de docusato sódico es de preferentemente entre 0,01 y 0,2 % en peso, de manera particularmente preferente de entre 0,02 a 0,15 % en peso referido al comprimido terminado.

Otro excipiente usado de manera preferente es manitol. En el caso del manitol usado según la invención se trata en una forma de realización preferente de una sustancia sólida cristalina polimorfa. Las dos modificaciones características más habituales son β - y α -manitol, que se denominan también como modificaciones I y II. Como modificación adicional se ha descrito también δ -manitol. Para la preparación de los comprimidos efervescentes bucodispersables según la invención, las propiedades de los excipientes, en particular del manitol, han de cumplir con requisitos particulares. Por un lado es necesario que las mezclas de polvo presenten en la preparación una buena capacidad de flujo, por otro lado es esencial una compatibilidad óptima, es decir, la capacidad de formar comprimidos con alta resistencia en caso de fuerza de presión reducida. Puede tener una importancia central en este caso la distribución de tamaño de partícula de los cristales de manitol individuales. Según la invención se usa preferentemente una cantidad de 2,0 a 10,0 % en peso, de manera particularmente preferente 4,0 a 7,0 % en peso de manitol referido al comprimido terminado.

Otro excipiente importante, el cual se usa preferentemente según la invención, son los polietilenglicoles. En una forma de realización preferente se usa macrogol 6000 en una cantidad de 1,0 a 10 % en peso, preferentemente de 2,0 a 7,0 % en peso referido al comprimido terminado.

Otro componente de excipiente preferente es estearato de magnesio, que se usa preferentemente en una cantidad de 0,01 a 0,5 % en peso, de manera particularmente preferente en una cantidad de 0,05 a 0,15 % en peso.

Los componentes, los cuales logran el efecto efervescente, representan en lo que a peso se refiere la parte principal del comprimido efervescente bucodispersable. En este caso se trata en una forma de realización preferente de una mezcla de citrato disódico, citrato monosódico, así como bicarbonato de sodio. Esta mezcla efervescente representa una proporción de peso de aproximadamente el 70 al 95 % en peso, preferentemente del 85 al 92 % en peso, referido al comprimido efervescente bucodispersable terminado. Es decisiva sobre todo la forma de partícula de los componentes de la mezcla efervescente para las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable. Por tanto han de seleccionarse de entre las calidades de los componentes individuales, disponibles en el mercado, aquellas que puedan comprimirse al interactuar con los otros excipientes y con el principio activo farmacéuticamente budesonida, de tal manera que puedan lograrse las propiedades del comprimido efervescente bucodispersable terminado, en particular la resistencia a la rotura y la friabilidad requeridas.

Naturalmente todos los componentes del comprimido efervescente bucodispersable han de dar 100 % en peso al sumarse.

El comprimido efervescente bucodispersable según la invención puede usarse preferentemente para la terapia, pero también para la prevención de modificaciones inflamatorias del esófago. La formulación según la invención posibilita una liberación del principio activo continua agradable para el paciente, que se distribuye de manera particularmente uniforme sobre el esófago. El principio activo budesonida se lleva por tanto de manera precisa y eficiente tópicamente a los lugares inflamados del esófago. De manera particularmente preferente se usan los comprimidos efervescentes bucodispersables según la invención para la terapia de esofagitis eosinofílica.

Mediante los siguientes ejemplos se aclaran formas de realización preferentes de la presente invención.

Ejemplo 1:

- 5 Ha podido verse de manera sorprendente que puede lograrse una estabilidad física-química de los comprimidos efervescentes de budesonida de hasta 36 meses, así como los parámetros de calidad relevantes para el uso del comprimido efervescente, como lo son el tamaño, la forma y la estabilidad mecánica, mediante el compuesto cualitativo y cuantitativo indicado en la **tabla 1**.
- 10 En la tabla 1 se reproducen indicaciones de concentración particularmente preferentes de los componentes usados preferentemente según la invención. Los valores indicados en la tabla no han de mantenerse completamente exactos obligatoriamente. No obstante, los componentes esenciales y las proporciones de los componentes individuales entre sí son decisivos para las propiedades ventajosas de los comprimidos efervescentes de budesonida bucodispersables según la invención.

Tabla 1: composición de comprimidos efervescentes de budesonida bucodispersables preferentes

Composición [mg]			
	Budesonida 0,5 mg comprimido efervescente	Budesonida 1 mg comprimido efervescente	Budesonida 2 mg comprimido efervescente
Granulado			
Budesonida	0,50	1,00	2,00
Citrato disódico	67,00	67,00	67,00
Citrato monosódico	15,00	15,00	15,00
Bicarbonato de sodio	45,00	45,00	45,00
Povidona K25	2,00	2,00	2,00
Sucralosa	0,30	0,30	0,30
Docusato sódico	0,05	0,05	0,05
Suma	129,85	130,35	131,35
Mezcla final			
Manitol	5,95	5,95	5,95
Macrogol 6000	5,00	5,00	5,00
Estearato de magnesio	0,10	0,10	0,10
Suma	140,90	141,40	142,40

Ejemplo 2:

- 20 Los resultados de las pruebas de durabilidad de comprimidos efervescentes de budesonida 1 mg en diferentes condiciones de almacenamiento se recogen en la tabla 2. En comparación con los valores iniciales no pudieron verse, incluso en caso de almacenamiento en condiciones de pruebas de carga, modificaciones relevantes.
- 25 **Tabla 2: resultados de estabilidad de comprimidos efervescentes de budesonida 1 mg**

	Periodo de almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa en meses						
	Inicial	3	6	9	12	18	24
Resistencia a la rotura [N]	36	33	35	35	36	36	35
Desintegración en agua [minutos]	1,3	1,4	1,3	1,8	1,5	1,4	2,9
Contenido de budesonida [%]	101,4	99,5	100,0	100,7	99,5	99,9	98,0
Suma de impurezas totales [%]	< 0,1	0,13	0,11	0,12	0,13	0,19	0,22

	Periodo de almacenamiento a 30 °C/65 % de humedad relativa en meses					
	Inicial	3	6	9	12	18
Resistencia a la rotura [N]	36	37	34	36	34	28
Desintegración en agua [minutos]	1,3	1,7	1,5	1,7	1,7	2,9
Contenido de budesonida [%]	101,4	100,5	99,6	100,0	98,1	97,3
Suma de impurezas totales [%]	< 0,1	0,13	0,12	0,15	0,18	0,40

	Periodo de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa en meses			
	Inicial	1	2	3
Resistencia a la rotura [N]	36	21	36	38
Desintegración en agua [minutos]	1,3	0,9	1,7	1,8
Contenido de budesonida [%]	101,4	100,2	100,6	99,5
Suma de impurezas totales [%]	< 0,1	0,14	0,27	0,39

Ejemplo 3

En comparación con los valores de inicio sobre todo no se muestran modificaciones relevantes en caso de almacenamiento en las condiciones de la zona climática 2. Por el contrario los resultados de la tabla 3 han mostrado que con solo un desvío mínimo de esta formulación (por ejemplo, reemplazo de 0,40 mg de sucralosa por 1,0 mg de aspartamo) la estabilidad a largo plazo de los comprimidos efervescentes de budesonida de 1 mg ya no se da. Tal como aclara la prueba fallida de manera impactante, aumenta en caso de formulación modificada la degradación de budesonida tras periodos de almacenamiento comparativamente largos a razón de por ejemplo un factor de por ejemplo 7. Dado que esta degradación es más clara aún en caso de dosificaciones de menos de 1 mg de budesonida, la estabilidad física-química del comprimido efervescente se da preferentemente con la composición cualitativa y cuantitativa indicada en la tabla 1. En caso de menos de un 1 mg de budesonida por comprimido efervescente bucodispersable la inestabilidad es más clara aún.

Tabla 3: estabilidad faltante de comprimidos efervescentes de budesonida de 1 mg bucodispersables con composición modificada

	Periodo de almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa en meses						
	Inicial	3	6	9	12	18	27
Contenido de budesonida [%]	98,6	99,7	101,1	99,8	98,9	96,8	95,7
Suma de impurezas totales [%]	< 0,1	0,31	0,66	0,86	0,81	1,05	1,63
	Periodo de almacenamiento a 30 °C/65 % de humedad relativa en meses						
	Inicial	3	6	9	12	18	27
Contenido de budesonida [%]	98,6	100,1	100,4	99,4	98,2	96,8	95,7
Suma de impurezas totales [%]	< 0,1	< 0,1	0,91	1,01	1,31	1,63	2,13

En esta prueba se reemplazaron 0,4 mg de sucralosa por 1,0 mg de aspartamo.

Ejemplo 4:

Datos clínicos: en un estudio multicéntrico de la fase II controlado con placebo, aleatorio, de doble ciego, de 4 ramos, se compararon comprimidos efervescentes de budesonida de 2 x 1 mg/día o 2 x 2 mg/día con una suspensión de budesonida viscosa oral de 2 x 2 mg/día o placebo en el tratamiento de esofagitis eosinofílica activa. El cegado se garantizó mediante el uso del método de doble simulación. El objetivo del estudio fue mostrar la superioridad de las formulaciones de budesonida frente al placebo. El primer punto final parcial primario de este estudio fue la tasa de la remisión histológica, debiendo alcanzar los eosinófilos (eos) de los pacientes en remisión un promedio de < 16 eos/mm² hpf (del inglés "high power field", campo de gran aumento, es decir, el campo visible en el microscopio con un aumento de 400x) tras dos semanas de tratamiento. Como segundo punto final parcial primario se midió la diferencia en el promedio de eos/mm² hpf entre el inicio de estudio y el final de tratamiento. Ambos parámetros de eficacia descritos se comprobaron de manera confirmativa en un procedimiento de prueba cerrado, para posibilitar una comparación de los tres grupos de estudio. El diseño de este estudio, incluidos los puntos finales descritos, es casi idéntico al estudio que se describió en la publicación de Straumann, 2010, ya indicada.

Sorprendentemente los resultados de las tres formulaciones de prueba no solo fueron significativamente mejores que en el caso de placebo, sino también mejores que en el caso de la fórmula de budesonida, la cual se describe en el trabajo de Straumann et al., 2010, ya indicado, con la dosificación 2 x 1 mg/día este resultado es significativo.

La tabla 4 muestra los resultados de remisión histológica, definida como en promedio de pacientes < 16 eos/mm² hpf, los cuales finalizaron el estudio prematuramente, sin haberse producido un estudio posterior histológico, analizados como pacientes que no están en remisión. En un análisis de sensibilidad se analizaron solo aquellos pacientes que completaron el estudio.

Tabla 4: remisión histológica
Cantidad (%) de pacientes, los cuales presentan una remisión histológica

BUU-2/EEA			Straumann (2010 ya mencionado)	
Budesonida 2x1 mg comprimido	Budesonida 2x2 mg comprimido	Placebo	Budesonida 2x1 mg suspensión	Placebo
FAS				
At wk 12**				

(LOCF) ITT (última observación realizada) intención de tratar)	19/19 (100 %)	18/19 (95 %)	0/19 (0 %)	13/18 (72 %)	2/18 (11 %)
[95 % RCI]	[64,7 %; 100 %]	[57,6 %; 99,5 %]	---	NA	---
Valor p*	< 0,0001	< 0,0001	---	< 0,0001	---
PP					
At wk 12**					
(LOCF) ITT	19/19 (100 %)	17/17 (100 %)	0/17 (0 %)	---	---
[95 % RCI]	[63,1 %; 100 %]	[61,3 %; 100 %]	---	---	---
Valor p*	< 0,0001	< 0,0001	---	---	---

Remisión histológica definida como < 5 eos/hpf (correspondiente a < 16 eos/mm² hpf)
FAS, Full Analyse Set (grupo de análisis completo); PP, Per-Protokoll Analyse Set (grupo de análisis por protocolo); RCI, intervalo de fiabilidad repetido (para la diferencia entre grupo de estudio y placebo)
* para superioridad de grupo de estudio con respecto a placebo
**At wk 12, en 12 semanas

También para el análisis de punto final coprimario pudo mostrarse superioridad frente al placebo (tabla 5). (La comparación con Straumann no es posible, dado que este punto final no se evaluó en el caso de Straumann).

5

Tabla 5: diferencia en promedio eos/mm² hpf (FAS)

	Budesonida 1 mg comprimido (n = 19)	Budesonida 2 mg comprimido (n = 19)	Budesonida 2 mg suspensión (n = 19)	Placebo (n = 19)
Promedio (SD)	-119,919 (79,275)	-128,120 (78,457)	-96,665 (124,253)	-7,882 (157,939)
n	n = 19	n = 18	n = 18	n = 19
Valor p*	0,0006	0,0005	0,0041	---

* Para superioridad de grupo de estudio con respecto a placebo

Adicionalmente pudo mostrarse para todos los grupos de estudio que pudo eliminarse casi por completo en todos los segmentos de esófago la carga eosinofílica (en un rango de 0,2-2,7 eos/mm² hpf). Este resultado confirma que la formulación farmacéutica según la invención distribuye el principio activo específico de esófago por la totalidad del esófago. Esto se representa en la figura 1.

10

La figura 1 muestra la carga eosinofílica media en el correspondiente segmento de esófago. El esófago se dividió en parte proximal, parte central (mid) y parte distal. Se indicó la cantidad de eosinófilos/mm² hpf promedia. La abreviatura EOT significa "End of Treatment" (final de tratamiento).

15

Ejemplo 5:

Además de la efectividad descrita en la histología pudo demostrarse que un tratamiento de dos semanas con la fórmula según la invención también conduce a una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la esofagitis eosinofílica en relación con la imagen endoscópica. Esto se representa en la figura 2.

20

En la figura 2 se reproduce un resultado de actividad endoscópica promedio. La abreviatura BUET significa comprimido efervescente con contenido de budesonida bucodispersable (del alemán *Budesonid enthaltende Brausetablette*). La abreviatura 2x1 mg significa doble administración de respectivamente un comprimido con 1 mg de principio activo. La abreviatura 2x2 mg significa la administración diaria doble de un comprimido bucodispersable con 2 mg de principio activo. *Baseline* significa situación inicial, EOT significa "End of Treatment" (final de tratamiento). En este caso *Baseline* significa la primera visita del paciente, en la cual comienza con el tratamiento y EOT es la última visita del tratamiento. Dado que siempre se usa el principio LOCF (del inglés *last observation carried forward*, última observación realizada), la visita EOT puede producirse en diferentes momentos, pero siempre con todos los parámetros de prueba de la última visita conforme al protocolo del paciente.

30

Ejemplo 6:

Los comprimidos efervescentes bucodispersables según la invención con 2 mg de budesonida por comprimido se administraron en un estudio a un grupo de pacientes con edades entre los 20 y los 50 años. Los pacientes se trataron en un grupo de prueba con una tabla de budesonida de 2 mg por día. El grupo de control obtuvo un comprimido efervescente bucodispersable sin principio activo (placebo). Durante un tratamiento de 15 días se comprobó que el comprimido efervescente con contenido de budesonida bucodispersable era bien tolerado y que

35

mejoraron notablemente los parámetros histológicos y clínicos, a diferencia del grupo placebo. El comprimido efervescente bucodispersable fue evaluado por todos los sujetos de prueba como positivo en lo referente a su uso.

Ejemplo 7:

5 En pruebas adicionales se identificaron marcadores séricos/biomarcadores para la supervisión y la comprobación de la respuesta a la terapia de un tratamiento con medicamento de la esofagitis eosinofílica (EoE). En el estudio clínico se incluyeron pacientes de EoE, los cuales habían obtenido un tratamiento de esteroides tópico (el comprimido efervescente bucodispersable conforme a la patente). Se comprobaron diferentes marcadores séricos en lo referente a su adecuación, para comprobar en qué medida se correlacionaban la respuesta a la terapia y el éxito de la terapia con diferencias de estos marcadores séricos. El material de muestra para las muestras séricas se basa en el estudio clínico descrito en la solicitud de patente (ejemplo 4).

15 Ha resultado particularmente adecuada como marcador la "proteína catiónica del eosinófilo ECP". En este caso se trata de una proteína citocíclica, la cual se libera del granulocito eosinofílico activado en el granulado (Rothenberg, Gastroenterology 2009, 1238-1249). Es conocido que esta proteína parece adecuarse para el control de la respuesta a la terapia bajo Fluticason tópico (Schlag et al., J Clin Gastroenterol. 2014, 600-606).

20 Ha podido verse de manera sorprendente que la EPC no solo refleja los resultados clínicos. Además de la clara correlación entre la remisión histológica y la caída del nivel sérico de ECP durante el tratamiento de 2 semanas con 1 o 2 mg de comprimidos efervescentes de budesonida bucodispersables pudo verse también un éxito duradero en la terapia tras finalización del tratamiento de 2 semanas. Esto se representa en la figura 3 (imagen derecha relativa a "Follow-up Phase, FU", fase de seguimiento; duración de FU: 2 semanas).

25 De los experimentos llevados a cabo se desprende un efecto adicional. La formulación según la invención se adecua además de para el tratamiento efectivo, también para lograr un efecto clínico duradero tras la finalización de la terapia. No se da el efecto rebote observado a menudo cuando finaliza una medida de terapia mediante medicamento.

30 *Ejemplo 8:*

Concreción del efecto clínico duradero

35 A partir de pruebas realizadas adicionalmente puede mostrarse el efecto clínico duradera mediante la representación del resultado de disfagia en el tiempo de observación posterior libre de tratamiento. Este instrumento, el llamado resultado informado por el paciente, documenta la frecuencia de episodios de disfagia de 0 (no episodio) a 4 (varios episodios al día), así como la intensidad de estos episodios de 0 (sin dificultades al tragar) a 5 (obstrucción completa de larga duración que requiere una intervención endoscópica). Los resultados del estudio BUU2 muestran para este resultado, que el efecto de tratamiento, medido como modificación media (en %), entre el último tratamiento y el final del tiempo de observación posterior en los grupos de prueba (1 mg y 2 mg de budesonida) se mantiene. En ambos grupos esta modificación es negativa, es decir, el resultado ha mejorado de un valor más alto a uno más bajo. En el grupo placebo este valor ha empeorado claramente con +25 %. Los resultados de estas pruebas se reúnen en la figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido efervescente bucodispersable que contiene de 0,25 mg a 5 mg de budesonida y la sal de al menos un ácido farmacológicamente aceptable que, en un entorno acuoso con un ácido adicional, puede liberar un gas, así como la sal de un ácido débil adicional o un ácido débil adicional, que en solución acuosa reduce el valor de pH, presentando el comprimido efervescente una masa de 100 mg a 200 mg, **caracterizado por que** presenta sucralosa en una cantidad del 0,1 al 1,0 % en peso referido al comprimido terminado y por que la sal del ácido aceptable farmacéuticamente que puede liberar en entorno acuoso con un ácido un gas es NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_2 CaCO_3 o una mezcla de éstos y la sal de ácido débil farmacéuticamente aceptable adicional, que reduce en solución acuosa el valor de pH, es citrato disódico, citrato monosódico o una mezcla de éstos.
2. Comprimido efervescente bucodispersable según la reivindicación 1, **caracterizado por que** presenta un diámetro de 5 a 10 mm.
3. Comprimido efervescente bucodispersable según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** presenta una altura de 1,5 a 3,0 mm.
4. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta una resistencia a la rotura de 10 N a 100 N.
5. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta una friabilidad de como máximo el 5 %.
6. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta povidona K25 en una cantidad del 0,5 al 10 % en peso referido al comprimido terminado.
7. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta docusato sódico en una cantidad del 0,01 al 0,2 % en peso referido al comprimido terminado.
8. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta manitol en una cantidad del 2,0 al 10,0 % en peso referido al comprimido terminado.
9. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta macrogol 6000 en una cantidad del 1,0 al 10,0 % en peso referido al comprimido terminado.
10. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta estearato de magnesio en una cantidad del 0,05 al 0,5 % en peso referido al comprimido terminado.
11. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento de modificaciones inflamatorias del esófago.
12. Comprimido efervescente bucodispersable según la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento de modificaciones inflamatorias del esófago, siendo la modificación inflamatoria una esofagitis eosinofílica.

Figura 1: carga eosinofílica media en el correspondiente segmento de esófago

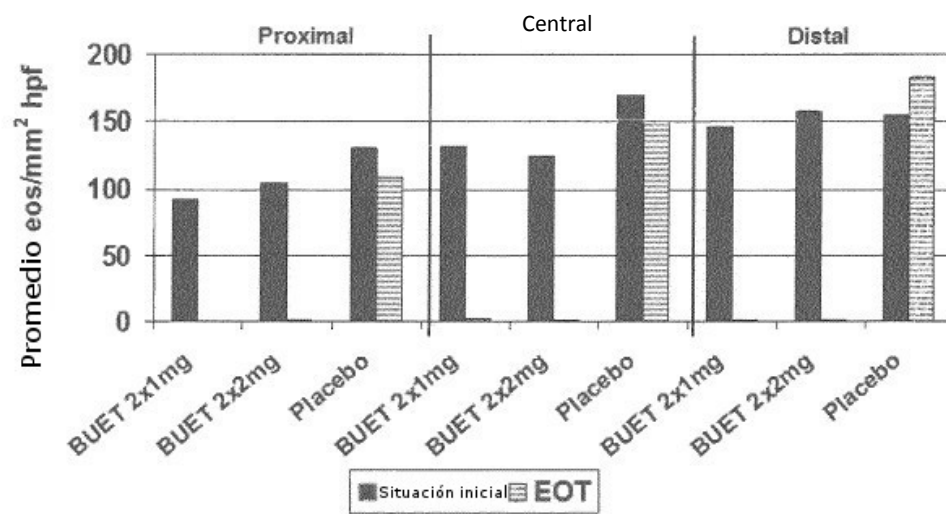


Figura 2: resultado de actividad endoscópica promedio total

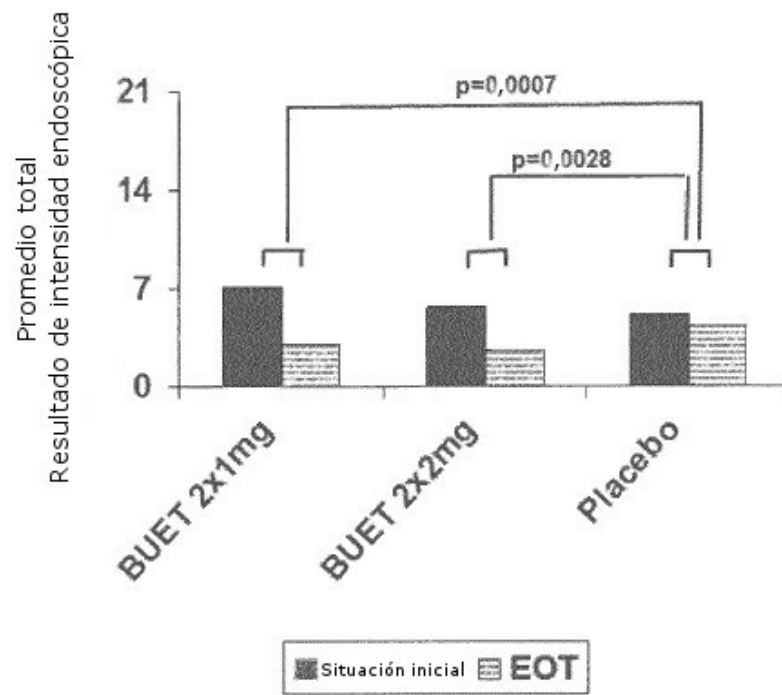


Figura 3

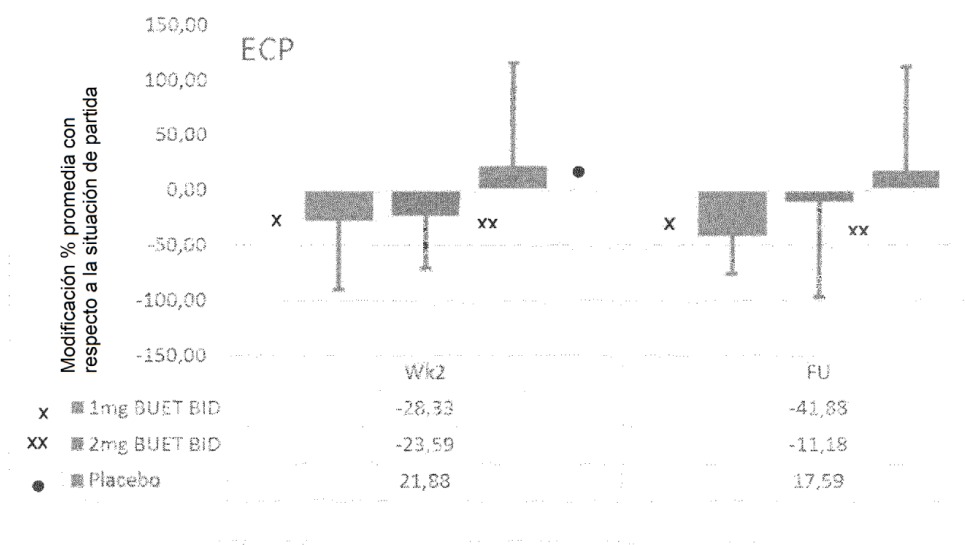


Figura 4

