

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 074**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2014 PCT/PT2014/000036**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14193255**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2014 E 14730606 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3003383**

54 Título: **Composición sólida para administración oral que contiene ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y vitamina D**

30 Prioridad:

31.05.2013 PT 10697813

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2019

73 Titular/es:

**TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A. (100.0%)
Rua da Tapada Grande, N.º 2, Abrunheira
2710-089 Sintra, PT**

72 Inventor/es:

**SILVA SERRA, JOÃO PEDRO y
SOARES, ISABEL MARIA**

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 705 074 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 sólida para administración oral que contiene ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y vitamina D

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida mejorada para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina D y otros adyuvantes / excipientes que confieren propiedades fisicoquímicas deseables a una formulación sólida para administración oral. El tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio son la diana terapéutica de esta composición.

10

Estado de la técnica

15

La resorción ósea anómala está asociada con diversos trastornos de seres humanos y otros mamíferos. Tales trastornos incluyen, entre otros, osteoporosis y enfermedad de Paget. La osteoporosis es el trastorno más común de los huesos y se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, conduciendo a un aumento consecuente en la fragilidad y susceptibilidad a la fractura.

20

La incidencia de este estado ha crecido y su aparición se ha asociado con el aumento de la esperanza de vida de la población humana. La manifestación de la enfermedad está más marcada en mujeres durante el periodo posmenopáusico.

25

La administración de bisfosfonatos, compuestos sintéticos caracterizados por un grupo P-C-P, análogos de pirofosfatos inorgánicos, se usa a menudo en el tratamiento de enfermedades óseas. Médicamente, se usan para inhibir la resorción ósea (llevada a cabo por células multinucleadas conocidas como osteoclastos).

30

Cuando se administra, el bisfosfonato funciona casi exclusivamente en el hueso debido a su especial afinidad por el fosfato de calcio en su forma sólida que provoca que se una fuertemente al hueso mineralizado. Por tanto, los bisfosfonatos funcionarán en el hueso recién formado y en los osteoclastos. El efecto sobre los osteoclastos se expresa mediante la inhibición de su reclutamiento, la disminución de su vida útil (activando el programa de muerte celular, apoptosis) y la inhibición de su actividad biológica. (Review, Development of bifosfonates, Breast Cancer Res (2002) 4:30-34).

35

Los bisfosfonatos se absorben ineficazmente en el tracto gastrointestinal (<1%) y esta absorción limitada se ve comprometida en presencia de alimentos y bebidas (excepto agua) que se unirán con los bisfosfonatos reduciendo su biodisponibilidad. Para maximizar su biodisponibilidad, se recomienda generalmente que el paciente tome el bisfosfonato con el estómago vacío y no ingiera ningún alimento en el plazo de 30 minutos tras tomarlo. Se ha usado administración intravenosa para garantizar que la dosis prevista de bisfosfonato entre en el torrente sanguíneo. Cuando se prefiere la administración oral, se requieren mayores dosis para lograr el mismo fin.

40

El ácido ibandrónico es uno de los bisfosfonatos antiresorción más potentes. Este aminobisfosfonato se une a hidroxapatita en hueso calcificado haciéndolo resistente a la hidrólisis por fosfatasas, inhibiendo así la resorción anómala. Este bisfosfonato aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas, es altamente eficaz y lo toleran bien mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Su administración se ha usado también en el tratamiento de osteoporosis inducida por corticosteroides y en otros estados óseos.

45

La vitamina D puede presentarse en diversas formas, las formas fisiológicas más relevantes son vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina D2 (ergocalciferol). La vitamina D se ha conocido durante mucho tiempo como esteroide hormonal con acción en la regulación de los niveles de calcio, fósforo y en la mineralización y el crecimiento de hueso.

50

La vitamina D3 es una de las principales formas de vitamina D presentes en la dieta y es el primer agente de una cascada de reacciones que conducen a la forma activa de vitamina D encontrada en la sangre, el 1,25-dihidroxicolecalciferol o 1,25 (OH) D. La vitamina D3 desempeña un papel clave en la regulación de la homeostasis del calcio. El mantenimiento de los niveles de calcio se realiza mediante un sistema en el que la vitamina D3 actúa como facilitador de la absorción eficaz de calcio por el intestino, mejorando así la distribución del mismo y el metabolismo óseo.

55

60

De este modo, bajos niveles de vitamina D3 están asociados con hipocalcemia, hipoparatiroidismo secundario, fracturas, osteoporosis, entre otros estados que resultan de la pérdida de masa ósea. El colecalfiferol se considera que es una sustancia inestable, siendo sensible a la oxidación, la temperatura y la humedad, lo que dificulta una formulación farmacéutica estable.

65

El estado de la técnica reconoce como eficaz en dicho tratamiento una terapia de combinación con bisfosfonatos y vitamina D3.

5 En este sentido, algunos documentos de solicitud de patente publicados ya se refieren a composiciones farmacéuticas de vitamina D y bisfosfonatos.

El documento WO2001028564 A1 describe la preparación de una composición que contiene alendronato y calcitriol (forma de derivado activo de vitamina D3) para el tratamiento de enfermedades óseas metabólicas.

10 El documento WO2003086415 A1 describe un método para inhibir la resorción ósea que comprende una composición farmacéutica de alendronato y vitamina D.

El documento WO2008116809 A1 describe una composición farmacéutica parenteral que comprende un bisfosfonato y vitamina D, y la administración de 600.000 UI de vitamina D una vez al año.

15 El documento WO 2008074144 A1 describe composiciones que contienen alendronato y vitamina D y adicionalmente celulosa microcristalina y una forma anhidra de lactosa secada por pulverización. Se dice en este documento que la pegajosidad normalmente asociada con ácidos bisfosfónicos, en general, parece haberse superado simultáneamente con la capacidad de flujo mejorada cuando se usan la celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel 302) y la lactosa anhidra (por ejemplo, secada por pulverización). Tales composiciones permiten que los niveles de dureza o tiempo de disolución (TD) de la preparación sean suficientemente bajos como para reducir o eliminar problemas de friabilidad, e impedir que la composición se desmorone o no se eyecte apropiadamente durante el procesamiento.

25 El documento de M. Kim: "The safety, tolerability and serum ibandronate pharmacokinetic profile of DP-R206, fixed dose ibandronate and cholecalciferol, combination compared with ibandronate 150 mg tablet", 1 de febrero de 2013 (01-02-2013), páginas s70-s71, da a conocer una composición oral sólida que comprende una combinación de dosis fija de ibandronato y colecalciferol para su uso en el tratamiento de osteoporosis. Difiere de la materia de la presente solicitud en la falta de triglicérido de cadena media o aceite hidrogenado.

30 También cuando se formulan juntos ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ibandronato), con vitamina D cristalina, hay problemas relacionados con la compresión, eyección de los comprimidos de la matriz de la máquina de compresión y, por consiguiente, problemas durante el proceso de recubrimiento. Simultáneamente, se producen problemas de flujo mientras que las mezclas se someten a compresión.

35 A pesar de varios esfuerzos e intentos previos para superar estos problemas, sigue existiendo la necesidad de mejora adicional en este campo técnico, ya que todavía existe la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica que comprenda ambos principios activos con una biodisponibilidad eficaz de los principios activos, facilidad de administración, cumplimiento mejorado de la dosificación y estabilidad de la forma de dosificación.

40 La presente invención se refiere, por tanto, a la provisión de una forma de dosificación mejorada de una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ibandronato de sodio, junto con vitamina D, que soluciona los problemas relacionados anteriormente.

Breve descripción de la invención

50 Por tanto, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ibandronato) y vitamina D con propiedades de flujo, compresibilidad y eyección mejoradas, que permite facilidad de administración, cumplimiento mejorado de la dosificación, constancia, control y biodisponibilidad de principios activos y una estabilidad mejorada de la forma de dosificación.

55 También es un objeto de la presente invención un procedimiento para obtener una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ibandronato y vitamina D con propiedades de flujo, compresibilidad y eyección mejoradas, que permite facilidad de administración, cumplimiento mejorado de la dosificación, constancia, control y biodisponibilidad de principios activos y una estabilidad mejorada de la forma de dosificación.

60 Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ibandronato de sodio, vitamina D junto con una cantidad adecuada de triglicéridos de cadena media o un aceite total o parcialmente hidrogenado para propiedades de flujo, compresibilidad y eyección mejoradas de la composición, permitiendo así

65 facilidad de administración, cumplimiento mejorado de la dosificación, constancia, control y biodisponibilidad de

principios activos y una estabilidad mejorada de la forma de dosificación. Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para obtener una composición farmacéutica sólida para administración oral con propiedades de flujo, compresibilidad y eyección mejoradas, que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, ibandronato de sodio y vitamina D junto con una cantidad predefinida de triglicéridos de cadena media o un aceite total o parcialmente hidrogenado, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 5
- una mezcla inicial de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad apropiada de excipientes usando una mezcladora apropiada y convencional
- 10
- granulación en húmedo de la mezcla previa usando un equipo de granulación (una secadora de lecho fluido)
 - secado de los gránulos
- 15
- calibrado de los gránulos secados usando un tamiz apropiado y convencional
 - adición de los excipientes presentados en la fase externa, en donde el triglicérido de cadena media o un aceite total o parcialmente hidrogenado se incluye para mejorar las propiedades de flujo, compresibilidad y eyección de la composición
- 20
- mezclar los gránulos secados con la fase externa usando una mezcladora apropiada
 - por medio de una máquina de prensa de comprimidos, compactar la mezcla previa para dar núcleos o, alternativamente, usar una máquina de llenado para la obtención de cápsulas o sobres.
- 25
- Otros objetos de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ibandronato de sodio, y vitamina D, con propiedades de flujo, compresibilidad y eyección mejoradas y que permite facilidad de administración, cumplimiento mejorado de la dosificación, constancia, control y biodisponibilidad de principios activos y una estabilidad mejorada de la forma de dosificación.

35 Aunque la presente invención puede aplicarse en general a formas de dosificación sólidas para administración oral que comprenden dichos principios activos, tales como cápsulas, sobres, etc., las ventajas reivindicadas de la invención se muestran en particular cuando la composición farmacéutica sólida para administración oral se formula en la forma de dosificación de un comprimido recubierto o no recubierto.

40 La composición farmacéutica sólida mejorada para administración oral de la presente invención se caracteriza por tener propiedades físicas apropiadas que proporcionan dichas ventajas durante el uso de la misma en medicina.

45 Las propiedades físicas mostradas por la composición farmacéutica sólida para administración oral de la presente invención son: propiedades de flujo, compresión y eyección mejoradas durante la fabricación, y como consecuencia de lo mismo, dureza y friabilidad adecuadas y ausencia de irregularidades en la superficie de los comprimidos.

50 Se requiere un flujo apropiado para fabricar comprimidos con masa constante y uniformidad de la dosificación. El flujo apropiado es deseable para garantizar la uniformidad en el contenido y una variación pequeña en el peso final de una forma de dosificación, tal como comprimidos.

55 Se requiere compresibilidad para una preparación de comprimidos satisfactoria, es decir, la masa debe permanecer en la forma compacta una vez que se retira la fuerza de compresión. Esto significa que durante el proceso de compresión se requiere una compresibilidad apropiada con el fin de obtener núcleos compactos estables e intactos de los comprimidos.

El índice de compresibilidad de Carr (I) de un material proporciona una indicación apropiada de la facilidad con la que este material puede inducirse a que fluya (L Lachman *et al.*, 2001). El índice de compresibilidad de un material puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$60 \quad I = [1 - v/v_0] \times 100$$

en donde, v es el volumen ocupado por una muestra del polvo tras someterse a un número de tasa convencional y v₀ es el volumen inicial de la muestra antes de someterse a este tratamiento. Cuanto menor es I, mayor es la capacidad que la muestra tiene para fluir. Según la 7ª edición de la Farmacopea Europea, los comprimidos deben

tener un I de entre el 1% y el 25%.

La siguiente tabla establece una relación entre el índice de compresibilidad y el flujo.

I (%)	Flujo
1 - 10	Excelente
11 - 15	Bueno
16 - 20	Aceptable
21 - 25	De malo a aceptable
26 - 31	Débil
32 - 37	Muy malo
> 38	Demasiado débil

5

La prueba de friabilidad también permite evaluar la resistencia de los comprimidos a la fricción, garantizando que permanecerán intactos durante el proceso de recubrimiento, envasado y transporte. La prueba se realiza en un aparato denominado equipo de prueba de friabilidad, que porta los comprimidos en caída libre repetidamente durante un movimiento de rotación, a una velocidad de 25 rpm. Se pesan varios comprimidos y se colocan en el aparato, en donde se exponen a choques, cuando caen una altura de 6 cm, cada vez, dentro del aparato. Tras cuatro minutos de tal tratamiento o 100 rotaciones, los comprimidos se pesan y el peso se compara con el inicial. La pérdida por abrasión es una medida de la friabilidad del comprimido. El valor se expresa como un porcentaje. Una pérdida de peso máxima de no más del 1% del peso de los comprimidos que están sometidos a prueba durante las pruebas de friabilidad se considera generalmente aceptable.

10

15

Además, el “aspecto visual de los comprimidos” también permite determinar aproximadamente la compresibilidad apropiada observando las superficies de los comprimidos, incluyendo las superficies laterales, cuando son regulares y lisos, no mostrando signos de abrasión o rotura. Este parámetro se complementa habitualmente con la observación de perforaciones tras la eyección de los comprimidos, y si hubo una compresibilidad apropiada, los comprimidos no deben mostrar ninguna adherencia de polvos a sus superficies.

20

En la presente invención, dichas ventajas técnicas se logran seleccionando excipientes apropiados y específicos que van a incorporarse en una mezcla íntima con la formulación de principios activos de las formas de dosificación según la presente invención.

25

Sorprendentemente, se encontró que el objeto de la presente invención se lograba incorporando en una mezcla íntima triglicéridos de cadena media o aceite total o parcialmente hidrogenado en la formulación de la composición farmacéutica sólida para administración oral de la presente invención.

30

Según la presente invención, el término “aceite hidrogenado” incluye cualquiera de un aceite parcialmente hidrogenado o aceite completamente hidrogenado. Los aceites hidrogenados según la presente invención son aceites vegetales. Los aceites (completamente) hidrogenados según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en aceite ricino hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado o mezclas de los mismos. Los aceites parcialmente hidrogenados se seleccionan del grupo que consiste en: aceite ricino parcialmente hidrogenado, aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado o mezclas de los mismos.

35

Un aceite vegetal es un triglicérido extraído de una planta. Los aceites vegetales insaturados pueden transformarse a través de “hidrogenación” parcial o completa en aceites de punto de fusión superior. El proceso de hidrogenación implica “rociar” el aceite a alta temperatura y presión con hidrógeno en presencia de un catalizador, normalmente un compuesto de níquel en polvo. A medida que cada doble enlace carbono-carbono se reduce químicamente a un enlace sencillo, dos átomos de hidrógeno forman cada uno enlaces sencillos con los dos átomos de carbono. La eliminación de dobles enlaces añadiendo átomos de hidrógeno se denomina saturación; a medida que el grado de saturación aumenta, el aceite progresa hacia estar completamente hidrogenado. A medida que el grado de saturación aumenta, la viscosidad y punto de fusión del aceite aumentan.

40

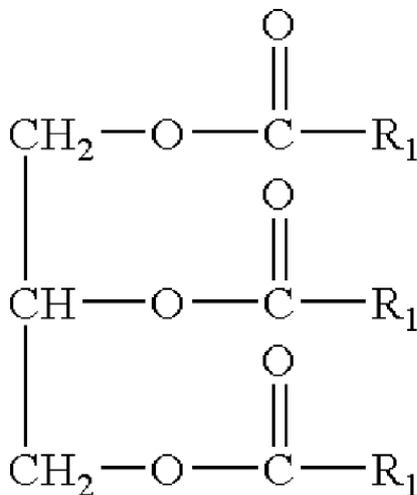
45

“Triglicéridos de cadena media (MCT)” según la presente invención se refieren a triacilgliceroles mixtos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de 6-12 carbonos, es decir, ácido hexanoico (C6:0, nombre común ácido caprónico), ácido octanoico (C8:0, nombre común ácido caprílico) y ácido decanoico (C10:0, nombre común ácido cáprico). Estos MCT pueden obtenerse mediante métodos convencionales a partir de fuentes naturales, tales como aceite de coco, aceite de palmiste y leche bovina. Los MCT obtenidos de aceite de coco o aceite de palmiste

50

se producen mediante hidrólisis del aceite de coco o palmiste, filtración de MCFA y posterior reesterificación.

Los triglicéridos de cadena media de la presente invención se representan mediante la siguiente fórmula:



5

en la que, R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un residuo de ácido graso esterificado con una estructura principal de glicerol que tiene 6-10 carbonos en la estructura principal de carbono (ácidos grasos C_6 a C_{12}). Los MCT preferidos según la presente invención son productos comercialmente disponibles, tales como: Labrafac® Lipophile WL1349 de Gattefosse y Myritol® 318 PH de Cognis.

10

Según la presente invención, la cantidad de triglicéridos de cadena media o el aceite (total o parcialmente) hidrogenado en las composiciones es de entre 0,001 y 0,25 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ibandronato). Preferiblemente, la cantidad de triglicéridos de cadena media o aceite total o parcialmente hidrogenado es de entre 0,01 y 0,08 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ibandronato. Más preferiblemente, la cantidad de triglicéridos de cadena media o aceite total o parcialmente hidrogenado es de entre 0,04 y 0,05 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, ibandronato de sodio.

15

Adicionalmente, la composición farmacéutica puede comprender otros excipientes, siempre que sean compatibles con las sustancias activas de la composición, incluyendo, pero sin limitarse a, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes o captores de radicales libres, polímeros de recubrimiento, opacificantes, plastificantes, etc.

20

Como ejemplos no limitativos de diluyentes según la presente invención, se hace referencia a celulosa microcristalina, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa dihidratada, manitol, almidón, almidón pregelatinizado y sacarosa.

25

Como ejemplos no limitativos de aglutinantes según la presente invención, se hace referencia a carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, pasta de almidón para el almidón pregelatinizado y sacarosa.

30

Como ejemplos no limitativos de disgregantes según la presente invención, se hace referencia a carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, povidona, poloxámero, almidón, laurilsulfato de sodio, sodio, almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón.

35

Como ejemplos no limitativos de tensioactivos según la presente invención, se hace referencia a poloxámero y laurilsulfato de sodio.

40

Como ejemplos no limitativos de agentes de flujo según la presente invención, se hace referencia a silicato de calcio, almidón, talco, dióxido de silicio coloidal y silicato de aluminio y sodio.

45

Como ejemplos no limitativos de lubricantes según la presente invención, se hace referencia a estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, PEG, laurilsulfato de sodio y talco.

Como ejemplos no limitativos de antioxidantes y eliminadores de radicales libres según la presente invención, se

hace referencia a butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido cítrico y sales de citrato, sales de ascorbato y ascorbato, alfa-tocoferol, acetato de sodio, sulfito de sodio y compuestos de sodio con función tiol orgánica.

5 En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica sólida para administración oral comprende ácido ibandrónico en forma de ibandronato sodio monohidratado, y la cantidad de ácido ibandrónico presente en dicha composición es de 50-200 mg.

10 Todavía en referencia a la misma realización preferida, el compuesto de vitamina D es colecalciferol (vitamina D3), que está presente en una cantidad de 11000-44800 UI.

Una realización preferida de la presente invención contempla formular la composición farmacéutica sólida para administración oral para un régimen de administración mensual.

15 EJEMPLO 1

Constituyentes	Lote n.º IBC004-171T (%)	Lote n.º IBC004-251V (%)	Lote n.º IBC004-251X (%)
Ibandronato de sodio.H2O	32,15	30,69	30,69
Colecalciferol	0,11	0,10	0,10
Antioxidante	0,10	0,08	2,04
Lactosa	28,88	12,73	12,73
Celulosa microcristalina	20,19	3,28	3,28
Povidona	2,57	0,85	0,85
Crospovidona	13,00	10,91	10,91
Sílice anhidra coloidal	1,00	---	0,49
Estearilfumarato de sodio	2,00	0,82	0,82
Triglicéridos de cadena media (Labrafac® Lipophile WL1349)	---	---	1,22
Sacarosa	---	15,48	7,13
Almidón	---	6,54	29,75
Aceite de soja parcialmente hidrogenado	---	3,05	---
Gelatina	---	15,48	---

(Las cantidades se facilitan como % en peso de la composición total)

20 El método de fabricación de los lotes IBC004 - 251V y IBC004 - 251X es equivalente. Se realiza una mezcla inicial de ibandronato de sodio.H2O con lactosa seguido por una granulación con disolución acuosa de povidona. Los gránulos obtenidos se secan y se calibran. A los gránulos calibrados se les añade la fase externa en la que se encuentran los triglicéridos de cadena media o el aceite parcialmente hidrogenado junto con el colecalciferol y al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, antioxidante, almidón, gelatina, sacarosa y sílice anhidra coloidal. La combinación final con estearilfumarato de sodio se usa para la compresión.

25 El método de fabricación del lote IBC004 - 171T incluye una mezcla inicial de ibandronato de sodio.H2O, lactosa y celulosa microcristalina seguido por una granulación con el antioxidante, colecalciferol puro, povidona usando etanol absoluto. Los gránulos obtenidos se secan y se calibran. A los gránulos calibrados se les añade la fase externa en la que no hay triglicéridos de cadena media ni un aceite parcial o (completamente) hidrogenado; en la fase externa hay celulosa microcristalina, crospovidona y sílice anhidra coloidal. La combinación final con estearilfumarato de sodio se usa para la compresión.

30 Durante el proceso de compresión del lote IBC004 - 171T, se encontró que no fue posible obtener comprimidos con características apropiadas para el recubrimiento. Los comprimidos mostraban varias señales de abrasión en diferentes superficies incluyendo las superficies laterales. Simultáneamente, hubo problemas en la eyección de los comprimidos de la matriz y en la adherencia a las superficies de los punzones. Este lote también presentaba problemas de flujo.

5 Durante la compresión de los lotes IBC004 - 251V y IBC004 - 251X, sorprendentemente los comprimidos quedaron con superficies lisas incluyendo las superficies laterales, y no hubo problemas en la eyección de los comprimidos de la matriz ni en la adherencia a las superficies de los punzones. Adicionalmente estos dos lotes no mostraron problemas en lo que se refiere al flujo.

EJEMPLO 2 - Ejemplos comparativos

10 Los parámetros que se evaluaron fueron la “friabilidad”, el “índice de compresibilidad” (índice de Carr) y el “aspecto visual de los comprimidos”.

15 Para este estudio se sometieron composiciones según la invención que contenían triglicéridos de cadena media y un aceite (total o parcialmente) hidrogenado, la composición descrita en el ejemplo 2 de la solicitud de patente WO2008074144A1 (en la que se reemplazó el alendronato por ibandronato) y composiciones según la invención en las que los triglicéridos de cadena media o el aceite hidrogenado se han reemplazado por un lubricante (por ejemplo estearato de calcio, estearato de zinc, talco, poloxámero, PEG, laurilsulfato de sodio, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico).

Constituyentes (mg)	IBC005-280A	IBCO05-280B	IBCO05-280C
Ácido ibandrónico (como ibandronato de sodio)	160,34	160,34	160,34
DL-alfa-tocoferol	2,24	2,24	2,24
Ascorbato de sodio cristalino	8,96	8,96	8,96
Vitamina D3	0,56	0,56	0,56
Triglicéridos de cadena media (Myritol® 318PH)	6,72
Sacarosa	39,2	39,2	39,2
Almidón de maíz modificado	163,63	163,63	163,63
Dióxido de silicio	2,69	2,69	2,69
Aceite de soja hidrogenado	6,72
Mezcla de aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado y aceite de soja parcialmente hidrogenado	6,72
Lactosa monohidratada	70	70	70
Povidona K30	10,1	10,1	10,1
Lactosa monohidratada	199,26	199,26	199,26
Crospovidona	80,3	80,3	80,3
Estearilfumarato de sodio	6	6	6
TOTAL (mg)	750	750	750

Ejemplo 2 de la solicitud de patente WO2008074144A1 (en la que se reemplazó el alendronato por ibandronato)	mg
Ácido ibandrónico (como ibandronato de sodio)	91,37

20

ES 2 705 074 T3

Ejemplo 2 de la solicitud de patente WO2008074144A1 (en la que se reemplazó el alendronato por ibandronato)	mg
Lactosa "secada por pulverización" seca	98,38
Plasdon (povidona)	12,80
Croscarmelosa sódica	13,20
Celulosa microcristalina	74,90
Vitamina D3	26,00
Dióxido de sílice coloidal	1,60
Estearato de magnesio	1,75
TOTAL (mg)	320,00

Constituyentes (mg)	IBC006-289A	IBC006-289B	IBC006-289C	IBC006-289D	IBC006-289E	IBC006-289G	IBC006-289H	IBC006-289I
Acido ibandronico (ibandronato de sodio)	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34	160,34
DL-alfa-tocoferol	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24
Ascorbato de sodio cristalino	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96
Vitamina D3	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
Sacarosa	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2
Almidón de maíz modificado	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63	163,63
Dióxido de silicio	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69	2,69
Estearato de calcio	6,72							
Estearato de zinc		6,72						
Talco			6,72					
Poloxámero				7,5				
PEG					7,5			
Laurilsulfato de sodio								
Acido mirístico						7,5		
Acido palmítico							7,5	
Acido estearico								7,5
Lactosa monohidratada	70	70	70	70	70	70	70	70
Povidona K30	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1

Constituyentes (mg)	IBC006-289A	IBC006-289B	IBC006-289C	IBC006-289D	IBC006-289E	IBC006-289F	IBC006-289G	IBC006-289H	IBC006-289I
Lactosa monohidratada	199,29	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26	199,26
Crospovidona	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3	80,3
Estearil-fumarato de sodio	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TOTAL (mg)	750	750	750	750,78	750,78	750,78	750,78	750,78	750,78

ES 2 705 074 T3

Se toman muestras de polvos y /o grupos de polvos para la evaluación de su índice de compresibilidad antes de la compresión. Se toman también muestras de comprimidos para evaluar la friabilidad. La friabilidad se mide usando el equipo de la serie ERWEKA TAR. Para medir el índice de compresibilidad se usa el equipo de la serie ERWEKA SVM.

5

Lotes	IBCO05-280A	IBCO05-280B	IBCO05-280C
Índice de compresibilidad de Carr (%)	10	11	11
Friabilidad	0,09%	0,4%	0,4%
Aspecto visual de los comprimidos	superficies lisas sin adherencia del polvo a los punzones	superficies lisas sin adherencia del polvo a los punzones	superficies lisas sin adherencia del polvo a los punzones

Lotes	Ejemplo 2 de la solicitud de patente WO2008074144A1
Índice de compresibilidad de Carr (%)	25
Friabilidad	0,7%
Aspecto visual de los comprimidos	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones

Lotes	IBCO06-289A	IBCO06-289B	IBCO06-289C	IBCO06-289D	IBCO06-289E	IBCO06-289F	IBCO06-289G	IBCO06-289H	IBCO06-289I
Indice de compresibilidad de Carr (%)	33	35	35	29	33	29	24	28	30
Friabilidad	0,95%	1,1%	0,88 %	0,74 %	1,07 %	1,2%	0,99 %	1,1%	0,84 %
Aspecto visual de los comprimidos	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones	Superficies irregulares y adherencia de los polvos a los punzones

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que, además de obtener comprimidos con superficies lisas sin adherencia de los polvos a los punzones, las composiciones que comprenden un aceite hidrogenado o triglicéridos de cadena media tienen propiedades de friabilidad, flujo y compresibilidad mejoradas:

- 5 * superiores en comparación con las composiciones descritas en la solicitud de patente WO2008074144A1 que comprenden estearato de magnesio en lugar de un aceite hidrogenado o un triglicérido de cadena media y,
- * superiores en comparación con composiciones que comprenden lubricantes básicos en lugar de un aceite hidrogenado o un triglicérido de cadena media.
- 10 La obtención de excelentes resultados en cuanto a propiedades físicas (friabilidad, buena compresibilidad y buen flujo) y la falta de friabilidad y rotura en la superficie de los comprimidos demuestran las ventajas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso en el tratamiento de enfermedades óseas que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable, vitamina D, en mezcla íntima con triglicéridos de cadena media o un aceite hidrogenado.
2. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 1, en la que está presente ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 50 mg a 200 mg.
3. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según las reivindicaciones 1 y 2, en la que está presente vitamina D en una cantidad de 11000 UI a 44800 UI.
4. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que el aceite hidrogenado es un aceite completamente hidrogenado o un aceite parcialmente hidrogenado.
5. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aceite hidrogenado es un aceite vegetal hidrogenado.
6. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según las reivindicaciones 4 a 5, en la que el aceite completamente hidrogenado se selecciona del grupo que consiste en aceite de soja hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite ricino hidrogenado y mezclas de los mismos.
7. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según las reivindicaciones 4 a 5, en la que el aceite parcialmente hidrogenado se selecciona del grupo que consiste en aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado, aceite ricino parcialmente hidrogenado y mezclas de los mismos.
8. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de triglicéridos de cadena media o el aceite (total o parcialmente) hidrogenado es de entre 0,001 y 0,25 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 8, en la que la cantidad de triglicéridos de cadena media o el aceite total o parcialmente hidrogenado es de entre 0,01 y 0,08 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 9, en la que la cantidad de triglicéridos de cadena media o el aceite total o parcialmente hidrogenado es de entre 0,04 y 0,05 partes (en peso) con respecto a una parte (en peso) de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente al menos uno de los excipientes seleccionados del grupo de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, agentes de flujo, lubricantes, antioxidantes o captores de radicales libres.
12. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 11, en la que los antioxidantes y captores de radicales libres se seleccionan del grupo que consiste en butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido cítrico y sales de citrato, sales de ácido ascórbico o ascorbato, alfa-tocoferol, acetato de sodio, sulfito de sodio y compuestos orgánicos con función tiol.
13. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 12, en la que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, sales de ascorbato o alfa-tocoferol.
14. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que está presente vitamina D en forma de colecalciferol.
15. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de comprimidos, cápsulas o sobres.
16. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según la reivindicación 15, en forma

de comprimidos recubiertos.

- 5
17. Composición farmacéutica sólida para administración oral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, formulada para una administración mensual.
- 10
18. Procedimiento para obtener una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable, vitamina D, en mezcla íntima con triglicéridos de cadena media o un aceite hidrogenado que comprende:
- 15
- una mezcla inicial de ácido ibandrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad apropiada de excipientes usando una mezcladora apropiada y convencional
 - granulación en húmedo de la mezcla previa usando un equipo de granulación (una secadora de lecho fluido)
 - secado de los gránulos
 - calibrado de los gránulos secados usando un tamiz apropiado y convencional
- 20
- adición de los excipientes presentados en la fase externa, en donde el triglicérido de cadena media o un aceite total o parcialmente hidrogenado se incluye para mejorar las propiedades de flujo, compresibilidad y eyección de la composición
 - mezclar los gránulos secados con la fase externa usando una mezcladora apropiada
- 25
- por medio de una máquina de prensa de comprimidos, compactar la mezcla previa para dar núcleos o, alternativamente, usar una máquina de llenado para la obtención de cápsulas o sobres.
- 30
19. Procedimiento para obtener una composición farmacéutica sólida para administración oral según la reivindicación 18 en el que los comprimidos se recubren posteriormente.