

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 990**

51 Int. Cl.:

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013** **E 13199278 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019** **EP 2886108**

54 Título: **Formulación farmacéutica optimizada para el tratamiento de cambios inflamatorios del esófago**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2019

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 2 716 990 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 cambios inflamatorios del esófago

5 Para el tratamiento de procesos y cambios inflamatorios del esófago tales como, por ejemplo, la esofagitis eosinofílica, es necesaria una forma farmacéutica que posibilite, tras la administración oral, la disponibilidad local del principio activo budesónida en una concentración lo suficientemente alta en el lugar de la inflamación. Este concepto denominado focalización en el esófago no puede realizarse con la aplicación oral de una solución de principio activo simple, puesto que existe un alto riesgo de que el principio activo se absorba entonces rápidamente y de manera
10 aproximadamente cuantitativa en el estómago. Por eso, la finalidad de la focalización en el esófago debería conseguirse preferentemente por que se posibilita un deslizamiento lento del principio activo a lo largo de 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 selectivamente al lugar de acción. Además, hay que tener en cuenta que el tratamiento terapéutico del esófago en el mejor de los casos aún necesita requisitos especiales adicionales en la
15 forma farmacéutica, según qué población de pacientes debería tratarse. La presente invención es especialmente adecuada para poner a disposición una forma farmacéutica adecuada a la edad, que puede emplearse de manera sencilla y fiable en pacientes adultos y, por lo tanto, consigue una alta tasa de cumplimiento de la dosis diaria prescrita («compliance», cumplimiento terapéutico).

20 La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, que va acompañada de una limitación funcional del esófago y está caracterizada por una infiltración del epitelio esofágico con granulocitos eosinófilos. Desde finales de los años setenta, se ha descrito casuísticamente la esofagitis eosinofílica y desde finales de los años noventa se ha diagnosticado cada vez con más frecuencia. Parece existir una respuesta transmitida por células Th2 a alérgenos transmitidos por el aire o absorbidos por alimentos, que da como resultado la secreción de IL-13, IL-
25 5 y a continuación la producción aumentada de eotaxina-3. Con ello, se atraen granulocitos eosinófilos. Clínicamente, tienen prioridad una disfagia a menudo de larga duración, así como impactaciones del bolo alimenticio. El diagnóstico requiere, de acuerdo con el estándar, la detección de ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento en el esófago en pacientes con síntomas de un trastorno funcional del esófago. En el caso de algunos pacientes, únicamente hay que observar cambios de la mucosa que son fáciles de pasar por alto. La esofagitis eosinofílica afecta predominantemente a hombres y se presenta con frecuencia tanto en niños como en adultos
30 jóvenes.

El documento WO 2009/064417 revela composiciones para el tratamiento de inflamaciones gastrointestinales. Las composiciones descritas ahí comprenden un corticoesteroide y al menos un agente adicional para el tratamiento de
35 la inflamación. En el documento WO 2009/064457 se revelan composiciones que contienen corticoesteroide, las cuales son adecuadas para el tratamiento de inflamaciones del tracto gastrointestinal.

El documento US 2007/0111978 describe procedimientos para aliviar enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Ahí se propone la preparación de una solución altamente viscosa a partir de una suspensión de
40 budesónida con una concentración muy alta de sucralosa. El documento US 2009/0264392 describe procedimientos y composiciones que son adecuados para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. En el caso de este método de tratamiento, se utiliza un esteroide y un agente que se adhiere a la mucosa. El documento EP2151235 revela comprimidos efervescentes que contienen budesónida con aspartamo. Dilger-K. Lazaro-L-L. Marx-C. Bussmann-C. Digestion. 2012. 110-11 revelan budesónida en el uso del tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas que, por una parte, conlleven ventajas durante la aplicación y que, por otra parte, puedan prepararse bien y proporcionarse en una forma estable al almacenamiento.

50 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en particular a un comprimido efervescente para la administración bucodispersable conforme a la reivindicación 1, que comprende como principio activo farmacéutico budesónida o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y se emplea preferentemente en adultos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del esófago.

55 En general, se conoce el tipo de administración de comprimidos efervescentes que se emplean, tras la disolución en agua, como solución bebible o de enjuague. Esta administración del principio activo para la indicación descrita tiene distintas desventajas tales como, por ejemplo, el uso de un gran volumen de agua (habitualmente 250 ml) y la dilución unida a ello del principio activo o la distribución del principio activo en toda la cavidad bucal, así como la deglución rápida practicada habitualmente de la solución hacia el estómago. También se conoce la administración de budesónida en la esofagitis eosinofílica (Straumann *et al.*, Gastroenterology, 2010, p. 1526-1537). No obstante,
60 en este estudio se usaron ampollas de líquido, denominadas «respules», cuyo uso de acuerdo con lo determinado es la inhalación, llenándose el contenido de la ampolla de antemano en un atomizador e inhalándose después. Desviándose de este uso de acuerdo con lo determinado, en el estudio citado la suspensión de budesónida de la ampolla se empleó como solución bebible.

65 Por el contrario, el comprimido efervescente de acuerdo con la invención conforme a la reivindicación 1 no se

disuelve en agua antes de la administración y, por eso, se diferencia claramente de la manera de administración habitual de los comprimidos efervescentes. El comprimido efervescente de acuerdo con la invención no se usa para la elaboración de una solución bebible, sino que se emplea oralmente y, por ejemplo, se coloca sobre la lengua, preferentemente en la punta de la lengua, y se disuelve lentamente en la boca bajo la acción de la saliva. Por eso, el comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención se diferencia claramente de formulaciones previamente conocidas en cuanto a composición y forma.

El comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención también puede denominarse comprimido efervescente lingual, puesto que debería ponerse preferentemente en contacto con la lengua durante la aplicación. La forma de formulación también puede abreviarse como BUL (siglas en alemán para «comprimido efervescente lingual que contiene budesónida»).

La administración bucodispersable del comprimido efervescente es una forma de administración especial, en la que el comprimido se emplea oralmente como tal y se coloca, por ejemplo, en la lengua, preferentemente en la punta de la lengua, y tras cerrar la boca se presiona ligeramente contra el paladar. De esta manera, se inicia la reacción efervescente y se estimula la salivación en el plazo de aproximadamente 5-15 segundos. Los componentes del comprimido empiezan a disolverse en la saliva. Por el reflejo natural de la deglución, la saliva se traga entonces en porciones y humecta continuamente el esófago, de modo que, de esta manera, se produce una adherencia de budesónida a la mucosa. Durante la descomposición del comprimido efervescente, el paciente traga en promedio 5-10 veces, de manera que el esófago se humecta permanentemente con saliva que contiene principio activo. El comprimido efervescente se deshace por completo, y no queda ningún fragmento perceptible. No es necesaria una ingestión posterior de líquido, puesto que no se activa ningún impulso para beber. Así, una ventaja de la formulación optimizada consiste precisamente en que no tiene que ingerirse ningún líquido después y, con ello, puede garantizarse un tiempo de permanencia suficientemente largo de la sustancia terapéuticamente activa budesónida en las áreas afectadas del esófago. La administración ha concluido tras 1,5 a 2 minutos y posibilita una distribución concentrada de budesónida en el esófago. A este respecto, la distribución del principio activo dentro del esófago sobre la mucosa del esófago se realiza exclusivamente con saliva. Asimismo, se evita una amplia distribución de budesónida ya en la cavidad bucal. El comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención puede ingerirse muy cómodamente por el paciente en momentos adecuados.

La administración de acuerdo con la invención del comprimido efervescente reduce claramente el riesgo de una absorción indeseada de budesónida en la circulación sistémica. Así, no se realiza ninguna administración bucal o sublingual de la forma farmacéutica. Además, en el caso del uso de acuerdo con lo determinado, no se absorbe ninguna cantidad relevante de budesónida a través de la mucosa bucal. En comparación con comprimidos fundentes, que se emplean asimismo de manera bucodispersable, existe la ventaja inequívoca de que la descomposición de los comprimidos efervescentes permite una liberación continua que dura de 1,5 a 2 minutos y, con ello, la aplicación tópica del principio activo en la mucosa del esófago. Por el contrario, los comprimidos fundentes para la administración poseen la desventaja de que se descomponen inmediatamente y, por este motivo, pueden ingerirse solo en un trago. Además, los comprimidos efervescentes son más sencillos de preparar industrialmente en comparación con los comprimidos fundentes.

Por eso, el objeto de la presente invención son comprimidos efervescentes bucodispersables que contienen de 0,4 a 3 mg y de manera incluso más preferente de 0,5 a 2,0 mg de budesónida. La budesónida utilizada puede utilizarse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable. La cantidad indicada expresa la cantidad total del principio activo budesónida en un comprimido efervescente bucodispersable. En una forma de realización preferente, el comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención no incluye ningún principio activo farmacéutico adicional.

Un componente esencial del comprimido efervescente bucodispersable es un sistema que puede desarrollar gas en presencia de saliva para lograr así el efecto efervescente. Una condición previa es que este sistema que desarrolla gas sea farmacéuticamente aceptable. Un sistema de este tipo que desarrolla gas consta, por una parte, de un ácido débil o de una sal de un ácido débil. En presencia de agua, se produce a partir de ello el ácido débil libre. No obstante, el ácido no debe ser demasiado fuerte con el fin de evitar efectos nocivos para la salud. En este sentido, puede tratarse de ácido tartárico, ácido acético, ácido láctico y más preferentemente de ácido cítrico. Habitualmente, se utilizan las sales de los ácidos, así, por ejemplo, sales de sodio, de magnesio o de calcio. El otro componente del sistema que desarrolla gas consta de una sal de un ácido, que puede liberar un gas en interacción con un ácido adicional. Preferentemente, se trata de sales del ácido carbónico. En este sentido, puede tratarse de carbonatos o hidrogenocarbonatos tales como, por ejemplo, carbonato de sodio o de potasio o hidrogenocarbonatos de sodio o de potasio o carbonatos de calcio, así como mezclas de estas sales. Resulta esencial que un gas inocuo para la salud, a saber, CO₂, se libere en pequeñas cantidades durante la administración del comprimido efervescente. El gas se libera por la interacción de los componentes que generan el gas con saliva.

Un comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención presenta una masa que asciende a entre 100 mg y 200 mg; los comprimidos efervescentes bucodispersables tienen preferentemente una masa de 120 mg a 160 mg. Formas de realización incluso más preferentes de los comprimidos efervescentes bucodispersables tienen preferentemente una masa de 133 mg a 147 mg.

Las dimensiones del comprimido efervescente de acuerdo con la invención son asimismo esenciales. Preferentemente, los comprimidos efervescentes tienen un diámetro que se encuentra entre 5 y 10 mm. Resulta preferente que los comprimidos efervescentes sean redondos, no siendo forzosamente necesario, sin embargo, una forma completamente redonda. Pueden elegirse desviaciones de la forma redonda. Resultan preferentes los comprimidos efervescentes biplanos, encontrándose el diámetro preferentemente entre 6,0 y 8,0 mm y más preferentemente entre 6,9 y 7,3 mm. La altura del comprimido efervescente bucodispersable se encuentra preferentemente entre 1,5 y 3,0 mm, más preferentemente entre 1,6 y 2,8 mm y de manera incluso más preferentemente entre 1,8 y 2,6 mm.

10 Por lo que respecta a las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable, estas resultan esenciales. La resistencia a la rotura del comprimido efervescente se encuentra preferentemente entre un valor de 10 y 100 N, más preferentemente entre 20 N y 70 N, y se determina preferentemente según la Farmacopea Europea de acuerdo con la Monografía 2.9.8.

15 Durante la comprobación de la resistencia mecánica de comprimidos, la pieza de ensayo sólida se sujeta entre dos machos o un macho y un yunque. Entonces se deja actuar una fuerza sobre la pieza de ensayo (comprimido) y se determina la fuerza que es necesaria para provocar una rotura en el comprimido. La determinación resistencia a la rotura del comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, con dispositivos de ensayo completamente automáticos. Tales sistemas de ensayo se ofrecen, por ejemplo, por la empresa Pharmatest con la denominación WHT 3ME. Evidentemente, también pueden utilizarse aparatos de ensayo equivalentes.

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

30 La forma, la consistencia y las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable resultan esenciales, puesto que el tamaño y la forma posibilitan, por una parte, la descomposición continua y relativamente uniforme en presencia de saliva. Por otra parte, permiten una estabilidad mecánica suficiente, de manera que el comprimido efervescente no se rompe prematuramente en fragmentos durante la administración de acuerdo con lo determinado y, con ello, ya no posibilita una administración de acuerdo con la invención. Las propiedades del comprimido efervescente bucodispersable tienen como consecuencia que no se produce ninguna sensación de cuerpo extraño en la boca y, por lo tanto, la administración se percibe como subjetivamente agradable por el paciente.

40 Las propiedades del comprimido efervescente descritas en la forma de realización especialmente preferente permiten la administración de dosis única variable de budesónida en una cantidad de preferentemente 0,5 a 3 mg de budesónida. A este respecto, la cantidad procesada de principio activo no tienen ninguna influencia sobre los parámetros de calidad descritos y relevantes para la administración, tales como tamaño, forma y estabilidad mecánica. No es necesaria una división del comprimido, más bien un comprimido corresponde a una dosis de administración.

45 Cuanto menor es la dosis de budesónida en el comprimido efervescente, mayores son los requisitos en cuanto a la elección de las sustancias auxiliares adecuadas para garantizar una estabilidad a largo plazo suficiente de la forma farmacéutica. Una degradación indeseada del principio activo sería especialmente indeseada cuando se administran dosificaciones bajas, porque entonces ya no estaría presente la cantidad farmacéuticamente suficiente del principio activo en los comprimidos. Sorprendentemente, pudo demostrarse que la estabilidad físico-química de la budesónida en el comprimido efervescente solo se posibilita por la composición de acuerdo con la invención. Incluso si sustancias auxiliares individuales pertenecen al estado de la técnica de comprimidos efervescentes, solo es posible con precisamente la composición cualitativa y cuantitativa de acuerdo con la invención una estabilidad a largo plazo de la forma farmacéutica de hasta 36 meses para todas las intensidades de dosificación de un comprimido efervescente de budesónida para la administración bucodispersable. Los comprimidos efervescentes de acuerdo con la invención pueden almacenarse a temperatura ambiente.

60 En una forma de realización preferente, un comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención incluye una polivinilpirrolidona. En este sentido, se trata de productos de polimerización de la vinilpirrolidona. Las polivinilpirrolidonas de bajo peso molecular son higroscópicas; de acuerdo con la invención, se utiliza más preferentemente la povidona K25. También es posible utilizar derivados de la polivinilpirrolidona conocidos en el ámbito. La cantidad utilizada de polivinilpirrolidona (por ejemplo, povidona K25) asciende preferentemente del 1 al 10, más preferentemente del 1,5 al 3,5 % en peso, con respecto al comprimido terminado.

65 Es necesario que el comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención presente un sabor agradable. Por eso, en una forma de realización preferente, se añade una sustancia que deja un sabor dulce al disolverse en la boca. Puesto que el uso de sacarosa puede resultar desventajoso, se utiliza preferentemente un

edulcorante alternativo. En una forma de realización preferente, este es sucralosa. En el caso de la sucralosa, se trata de sacarosa, sustituyéndose restos hidroxilo por átomos de cloro. La sucralosa es considerablemente más dulce en comparación con la sucrosa. No obstante, las condiciones de preparación y los otros componentes del comprimido efervescente bucodispersable tienen que estar ajustados de manera que no se produzca ninguna descomposición de la sucralosa que pudiera dar como resultado decoloraciones indeseadas. En el comprimido efervescente bucodispersable, el porcentaje de sucralosa asciende preferentemente a entre el 0,1 y el 1,0 % en peso, más preferentemente a entre el 0,2 y 0,6 % en peso, con respecto al comprimido terminado.

Otro componente utilizado preferentemente del comprimido efervescente bucodispersable es docusato de sodio. En este sentido, se trata de una sustancia blanca y cerosa que se utiliza como solubilizante y emulsionante en particular para el principio activo budesónida. La cantidad de docusato de sodio asciende preferentemente a entre el 0,01 y el 0,2 % en peso, más preferentemente del 0,02 al 0,15 % en peso, con respecto al comprimido terminado.

Otro excipiente utilizado preferentemente es manitol. En el caso del manitol utilizado de acuerdo con la invención, en una forma de realización preferente, se trata de una sustancia sólida cristalina polimorfa. Las dos modificaciones características más frecuentes son β - y α -manitol, que también se identifican como modificación I y II. Como modificación adicional también se ha descrito ya δ -manitol. Para la preparación de los comprimidos efervescentes bucodispersables de acuerdo con la invención, las propiedades del excipiente, en particular del manitol, deben cumplir requisitos especiales. Por una parte, es necesario que las mezclas de polvo presenten durante la preparación una buena fluidez; por otra parte, resulta esencial una compactibilidad óptima, así, la capacidad de formar comprimidos con alta resistencia en el caso de baja fuerza de compresión. En este sentido, la distribución del tamaño de partícula de los cristales de manitol individuales puede desempeñar un papel fundamental. De acuerdo con la invención, se utiliza preferentemente una cantidad del 2,0 al 10,0 % en peso, más preferentemente del 4,0 al 7,0 % en peso, de manitol con respecto al comprimido terminado.

Otro excipiente importante que se utiliza preferentemente de acuerdo con la invención son los polietilenglicoles. En una forma de realización preferente, se utiliza Macrogol 6000 en una cantidad del 1,0 al 10 % en peso, preferentemente del 2,0 al 7,0 % en peso, con respecto al comprimido terminado.

Otro componente de excipiente preferente es el estearato de magnesio, que se utiliza preferentemente en una cantidad del 0,01 al 0,5 % en peso, más preferentemente en una cantidad del 0,05 al 0,15 % en peso.

Los componentes que logran el efecto efervescente constituyen, de acuerdo con el peso, el porcentaje principal del comprimido efervescente bucodispersable. En este sentido, en una forma de realización preferente, se trata de una mezcla de citrato disódico, citrato monosódico así como hidrogenocarbonato sódico. Esta mezcla efervescente constituye un porcentaje en peso de aproximadamente el 70 al 95 % en peso, preferentemente del 85 al 92 % en peso, con respecto al comprimido efervescente bucodispersable terminado. Sobre todo, la forma de partícula de los componentes de la mezcla efervescente es decisiva para las propiedades mecánicas del comprimido efervescente bucodispersable. Por eso, de las calidades comercialmente disponibles de los componentes individuales, tienen que seleccionarse aquellas que pueden prensarse en interacción con las otras sustancias auxiliares y con el principio farmacéuticamente activo budesónida, de manera que puedan lograrse las propiedades del comprimido efervescente bucodispersable terminado, en particular la resistencia a la rotura y friabilidad pretendidas.

Evidentemente, tienen que añadirse al 100 % en peso todos los componentes del comprimido efervescente bucodispersable.

El comprimido efervescente bucodispersable de acuerdo con la invención puede utilizarse preferentemente para la terapia, pero también para la prevención de cambios inflamatorios del esófago. La formulación de acuerdo con la invención posibilita una dispensación del principio activo continua y agradable para el paciente, que se distribuye de manera relativamente uniforme por el esófago. Por lo tanto, el principio activo budesónida se transporta de forma selectiva y eficiente tópicamente a los lugares inflamados del esófago. De manera especialmente preferente, los comprimidos efervescentes bucodispersables de acuerdo con la invención se usan para la terapia de la esofagitis eosinofílica.

Formas de realización preferentes de la presente invención se ilustran por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Sorprendentemente, se ha descubierto que puede lograrse una estabilidad físico-química de los comprimidos efervescentes de budesónida de hasta 36 meses, así como los parámetros de calidad relevantes para la administración del comprimido efervescente tales como tamaño, forma y estabilidad mecánica, por la composición cualitativa y cuantitativa indicada en la **tabla 1**.

En la tabla 1 están reproducidas indicaciones de concentración especialmente preferentes de los componentes utilizados preferentemente de acuerdo con la invención. Los valores reproducidos en la tabla no tienen que respetarse forzosamente de manera completamente exacta. No obstante, los componentes esenciales y las

relaciones de los componentes individuales entre sí resultan decisivos para las propiedades ventajosas de los comprimidos efervescentes de budesónida bucodispersables de acuerdo con la invención.

Tabla 1: Composición de comprimidos efervescentes de budesónida preferentes

Composición [mg]			
	Budesónida 0,5 mg Comprimido efervescente	Budesónida 1 mg Comprimido efervescente	Budesónida 2 mg Comprimido efervescente
Granulado			
Budesónida	0,50	1,00	2,00
Citrato disódico	67,00	67,00	67,00
Citrato monosódico	15,00	15,00	15,00
Hidrogenocarbonato sódico	45,00	45,00	45,00
Povidona K25	2,00	2,00	2,00
Sucralosa	0,30	0,30	0,30
Docusato de sodio	0,05	0,05	0,05
Total	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
Total	140,90	141,40	142,40

Ejemplo 2:

Los resultados de las investigaciones de durabilidad de comprimidos efervescentes de 1 mg de budesónida en distintas condiciones de almacenamiento están resumidas en la tabla 2. En comparación con los valores iniciales, no mostraron ningún cambio relevante, incluso en el caso del almacenamiento en las condiciones de pruebas de carga.

Tabla 2: Resultados de estabilidad de comprimidos efervescentes de 1 mg de budesónida

	Duración 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 budesónida [%]	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
	Duración 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 budesónida [%]	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	
	Duración 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 budesónida [%]	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 iniciales, no mostraron ningún cambio relevante, sobre todo en el caso del almacenamiento en las condiciones de la zona climática II. Por el contrario, los resultados de la tabla 3 mostraron que con solo una ligera desviación de esta formulación (por ejemplo, intercambio de 0,40 mg de sucralosa por 1,0 mg de aspartamo), ya no se da la estabilidad a largo plazo de los comprimidos efervescentes de 1 mg de budesónida. Tal como da a conocer públicamente de manera impresionante el ensayo fallido, en el caso de la formulación modificada, la degradación de la budesónida tras periodos de almacenamiento comparativamente largos se aumenta, por ejemplo, en un factor de aproximadamente 7. Puesto que esta degradación queda aún más clara en el caso de dosificaciones de menos de 1 mg de budesónida, la estabilidad físico-química del comprimido efervescente se da preferentemente con la composición cualitativa y cuantitativa indicada en la tabla 1. En el caso de menos de 1 mg de budesónida por comprimido efervescente bucodispersable, la inestabilidad queda aún más clara.

Tabla 3: Falta de estabilidad de comprimidos efervescentes de 1 mg de budesónida con composición modificada

	Duración de almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa en meses						
	Inicial	3	6	9	12	18	27
Contenido de budesónida [%]	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
			Duración de almacenamiento a 30 °C/65 % de humedad relativa en meses				
			Inicial	3	6	9	12
Contenido de budesónida [%]			98,6	100,1	100,4	99,4	98,2
Suma de impurezas totales [%]			< 0,1	< 0,1	0,91	1,01	1,31

En este ensayo, se sustituyeron 0,4 mg de sucralosa por 1,0 mg de aspartamo.

Ejemplo 4:

Datos clínicos:

en un estudio multicéntrico de fase II controlado con placebo aleatorizado doble ciego de 4 grupos, se compararon comprimidos efervescentes de budesónida de 2x1 mg/día o 2x2 mg/día con una suspensión de budesónida viscosa oral de 2x2 mg/día o placebo durante el tratamiento de la esofagitis eosinofílica activa. El cegado se garantizó por la administración de la técnica de «doble simulación» (*double-dummy*). La finalidad del estudio era mostrar la superioridad de las formulaciones de budesónida en comparación con el placebo. El primer criterio de valoración parcial primario de este estudio fue la tasa de la remisión histológica, debiendo alcanzar los eosinófilos (eos) de los pacientes en remisión un número promedio de <16 eos/mm² hpf (del inglés «high power field», campo de gran aumento, así, el campo visual en el microscopio con un aumento de 400x) tras 2 semanas de tratamiento. Como segundo criterio de valoración parcial primario, se midió la diferencia en el número promedio de los eos/mm² hpf entre el inicio del estudio y el final del tratamiento. Los dos parámetros de eficacia descritos se comprobaron de manera confirmativa en un procedimiento de ensayo cerrado para que fuera posible una comparación de los tres grupos experimentales con el grupo placebo. El diseño de este estudio, incluyendo los puntos finales descritos, es casi idéntico al estudio como el que se ha descrito en la publicación de Straumann, 2010 *loc. cit.*

Sorprendentemente, los resultados de las tres formulaciones de ensayo no solo fueron significativamente mejores que el placebo, sino también mejores que la formulación de budesónida que se ha descrito en el trabajo de Straumann *et al.*, 2010 *loc. cit.*; en la dosificación de 2x1 mg/día, este resultado es significativo.

La tabla 4 muestra los resultados de la remisión histológica, definida como en promedio <16eos/mm² hpf. Los pacientes que finalizaron prematuramente el estudio sin que hubiera tenido lugar una investigación de seguimiento histológica se analizaron como pacientes que no están en remisión. En un análisis de sensibilidad, solo se analizaron aquellos pacientes que habían completado el estudio.

Tabla 4: Remisión histológica
Número (%) de pacientes que mostraron una remisión histológica

BUU-2/EEA			Straumann (2010 <i>loc. cit.</i>)	
Budesónida 2x1 mg Comprimido	Budesónida 2x2 mg Comprimido	Placebo	Budesónida 2x1 mg Suspensión	Placebo
FAS				
At wk 12**				

(LOCF) ITT	19/19 (100 %)	18/19 (95 %)	0/19 (0 %)	13/18 (72 %)	2/18 (11 %)
[95 % RCI]	[64,7 %; 100 %]	[57,6 %; 99,5 %]	---	No disponible	---
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 (correspondientemente a <16 eos/mm² hpf)

FAS, *Full Analysis Set* (grupo completo de análisis); PP, *Per-Protocol Analysis Set* (grupo de análisis por protocolo); RCI, *Repeated Confidence Interval* (intervalo de confianza repetido) (para la diferencia entre el fármaco en estudio y el placebo)

*para la superioridad del fármaco en estudio con respecto al placebo

**At wk 12, en 12 semanas

Para el análisis del criterio de valoración coprimario también pudo demostrarse la superioridad con respecto al placebo (tabla 5). (La comparación respecto a Straumann no es posible, puesto que este criterio de valoración no se ha investigado en el caso de Straumann).

5

Tabla 5: Diferencia en el número promedio de eos/mm² hpf (FAS)

	Budesónida 1 mg Comprimido (n = 19)	Budesónida 2 mg Comprimido (n = 19)	Budesónida 2 mg Susp. (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 la superioridad del fármaco en estudio con respecto al placebo

Adicionalmente, para todos los grupos experimentales pudo demostrarse que en todos los segmentos del esófago pudo eliminarse casi por completo la carga eosinofílica (en un intervalo de 0,2-2,7 eos/mm² hpf). Este resultado prueba que la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención distribuye el principio activo específicamente del esófago por todo el esófago. Esto está representado en la figura 1.

10

La figura 1 muestra la carga eosinofílica promedio en el respectivo segmento del esófago. El esófago se ha subdividido en parte proximal, parte central y parte distal. Se ha indicado el número promedio de eosina/mm² hpf. La abreviatura EOT significa «End of Treatment» (fin del tratamiento).

15

Ejemplo 5:

Además de la eficacia descrita en la histología, pudo demostrarse que un tratamiento de 2 semanas con la formulación de acuerdo con la invención también dio como resultado una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la esofagitis eosinofílica con respecto a la imagen endoscópica. Esto está representado en la figura 2.

20

En la figura 2, se reproduce un índice de actividad endoscópica promedio. La abreviatura BUET significa comprimido efervescente bucodispersable que contiene budesónida. La abreviatura 2x1 mg significa doble toma de respectivamente un comprimido con 1 mg de principio activo. La abreviatura 2x2 mg significa la doble toma diaria de un comprimido efervescente bucodispersable con 2 mg de principio activo. *Baseline* significa el valor inicial, EOT significa «End of Treatment» (fin del tratamiento). En este caso, *baseline* significa la primera visita del paciente en la que este comienza con el tratamiento y EOT es la última visita con el tratamiento. Puesto que siempre se aplica el principio del LOCF (del inglés *last observation carried forward*, adelanto de la observación más reciente), la visita de EOT puede tener lugar en distintos momentos, pero siempre con todos los parámetros de ensayo de la última visita de acuerdo con el protocolo del paciente.

25

30

Ejemplo 6:

Los comprimidos efervescentes bucodispersables de acuerdo con la invención con 2 mg de budesónida por comprimido se administraron en un estudio de un grupo de pacientes con edades entre 20 y 50 años. Los pacientes se trataron en un grupo experimental con un comprimido de budesónida de 2 mg. El grupo de control recibió un comprimido efervescente bucodispersable sin principio activo (placebo). En el transcurso de un tratamiento de 15 días, se comprobó que el comprimido efervescente que contiene budesónida bucodispersable era muy tolerable y

35

40

que los parámetros histológicos y clínicos mejoraron considerablemente, a diferencia del grupo placebo. El comprimido efervescente bucodispersable se evaluó positivamente sin excepción en cuanto a la aplicabilidad por todos los sujetos.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido efervescente bucodispersable que contiene de 0,4 mg a 3 mg de budesónida, la sal de al menos un ácido farmacológicamente aceptable, que puede liberar un gas en un entorno acuoso con un ácido adicional, así como la sal de un ácido débil adicional o un ácido débil adicional que reduce el valor de pH en una solución acuosa, y sucralosa en una cantidad del 0,1 al 1,0 % en peso con respecto al comprimido terminado, **caracterizado por que** presenta una masa de 100 mg a 200 mg, presenta un diámetro de 6,0 a 8,0 mm y presenta una altura de 1,6 a 2,8 mm, así como una resistencia a la rotura de 10 N a 100 N y presenta una friabilidad determinada según la Farmacopea Europea de acuerdo con la Monografía 2.9.7 de como máximo el 5 %.
2. Comprimido efervescente bucodispersable según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la sal del ácido farmacéuticamente aceptable, que puede liberar un gas en un entorno acuoso con un ácido adicional, es NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 o una mezcla de los mismos.
3. Comprimido efervescente bucodispersable según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la sal del ácido débil adicional farmacéuticamente aceptable, que reduce el valor de pH en una solución acuosa, es citrato disódico, citrato monosódico o una mezcla de los mismos.
4. 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 con respecto al comprimido terminado.
5. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** presenta docusato de sodio en una cantidad del 0,01 al 0,2 % en peso con respecto al comprimido terminado.
6. 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 con respecto al comprimido terminado.
7. 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 con respecto al comprimido terminado.
8. 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 con respecto al comprimido terminado.
9. Comprimido efervescente bucodispersable según una de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento de cambios inflamatorios del esófago.
10. Comprimido efervescente bucodispersable para el uso según la reivindicación 9, siendo el cambio inflamatorio una esofagitis eosinofílica.

Figura 1: carga eosinofílica promedio en el respectivo segmento del esófago

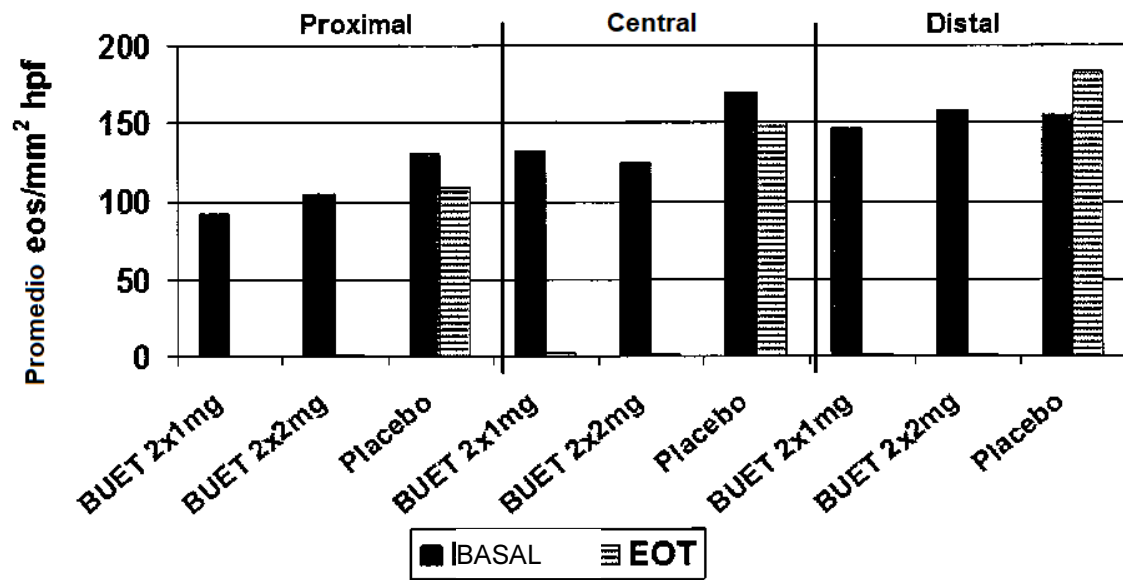


Figura 2: Índice de actividad endoscópica promedio total

