

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 155**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2009 PCT/IB2009/053701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11024028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09786999 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2496217**

54 Título: **Comprimidos de otilonio por compresión directa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2019

73 Titular/es:

**ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET
ANONIM SIRKETI (100.0%)
Abdi Ibrahim Uretim Tesisleri, Patent Departmani,
Sanayi Mahallesi, Tunc Caddesi No. 3, Esenyurt
Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**FARSHI, FARHAD;
AVCI, RECEP;
KANDEMIRER, URUN;
SOYLEMEZ, SERDAR y
KOC, FIKRET**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 736 155 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

Comprimidos de otilonio por compresión directa

Esta invención está relacionada con la compresión directa de otilonio o su sal farmacéuticamente aceptable que tiene una fluidez perfecta del polvo, una buena distribución del peso del comprimido y no se adhiere a las matrices o punzones de la prensa de comprimidos.

El bromuro de otilonio se usa como antiespasmódico para tratar afecciones dolorosas espásticas de la sección distal del tracto intestinal, incluido el SII (síndrome del intestino irritable). Se utiliza para el tratamiento del intestino irritable, el dolor y el espasmo del tracto entérico distal. Los estudios experimentales muestran que el bromuro de otilonio inhibe la motilidad gastrointestinal tanto la de referencia como la estimulada bien química o físicamente. Los estudios clínicos han confirmado que el bromuro de otilonio es un fármaco espasmolítico con un buen perfil de tolerabilidad.

Spasmocetyl® incluye bromuro de otilonio que se comercializa como medicamento de referencia.

Spasmocetyl® en comprimidos contiene lactosa, almidón, glicolato de almidón sódico, estearato de magnesio, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), dióxido de titanio y polietilenglicol.

Los comprimidos de Spasmocetyl® se preparan utilizando técnicas de granulación. En el curso de la preparación de los comprimidos de Spasmocetyl®, el producto mezclado se granula antes de presionarlo (M. Blanco et al., Development and validation of a near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of the manufacturing process (Desarrollo y validación de un método de infrarrojo cercano para el control analítico de una preparación farmacéutica en tres etapas del proceso de fabricación), Fresenius J. Anal. Chem., 2000, 368: 534-539, página 535).

Con respecto a la composición cualitativa de Spasmocetyl® 40 mg comprimidos recubiertos con película; el almidón es el único excipiente que se puede usar como aglutinante. En la tecnología de formulaciones de comprimidos, la pasta de almidón recién preparada a 50° - 70°C se utiliza en las granulaciones de comprimidos como aglutinante (Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, editado por Raymond C Rowe et al) por lo tanto, se entiende que en Spasmocetyl® se usa almidón y se señala que la formulación del comprimido se prepara mediante el uso de métodos de granulación. Mientras tanto, la selección de la cantidad debe elegirse con mucho cuidado, ya que la granulación con pasta de almidón puede causar algunos problemas, como la poca friabilidad de los gránulos, la friabilidad del comprimido, el límite, la baja dureza, la velocidad de desintegración y la velocidad de disolución del fármaco y este tipo de proceso de fabricación con pasta de almidón es mucho más difícil y requiere personal experimentado. Por otro lado, tal proceso de fabricación lleva más tiempo y más gastos. El documento CN 101053562A describe una composición farmacéutica de bromuro de otilonio obtenida por granulación húmeda con etanol y lo más preferiblemente que contiene 43,33% de lactosa, 20,67% de celulosa microcristalina, 8% de crospovidona, 1,3% de estearato de magnesio.

En tecnología farmacéutica, es bien sabido que, si es posible, se prefiere la compresión directa a la granulación. En la compresión directa, el activo y los excipientes se mezclan y se comprimen directamente sin procesamiento adicional, como la granulación. La compresión directa es el proceso de fabricación más efectivo y favorable para la producción de formas de dosificación sólidas. Por lo tanto, los fabricantes preferirían usar técnicas de compresión directa, ya que es ventajoso frente a la granulación. La técnica de compresión directa tiene un rápido procesamiento y ventajas de coste.

Un aspecto de esta descripción se refiere a una composición del comprimido que comprende otilonio o sus sales farmacéuticamente aceptables y lactosa secada por pulverización como diluyente en el intervalo de 20% a 85%, copovidona como aglutinante en el intervalo de 2% a 10%, sodio glicolato de almidón como desintegrante en el intervalo de 2% a 10%, dióxido de silicón coloidal como deslizante en el intervalo de 0,1% a 1, estearato de magnesio como lubricante en el intervalo de 0,25% a 5 en peso del núcleo del comprimido, en el que el comprimido se prepara por compresión directa. Otro aspecto de esta descripción se refiere a un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 para la preparación de dicho comprimido. El objeto de la presente descripción es obtener composiciones farmacéuticas de compresión directa de bromuro de otilonio que tengan la friabilidad de gránulos, la friabilidad de comprimidos, la dureza, la velocidad de desintegración y la chitin velocidad de disolución del fármaco idóneas.

En las formulaciones, se utiliza un agente de compresión directa o mezclas de agentes. Los agentes de compresión directa son, pero no se limitan a, almidones pregelatinizados, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, sacarosa, lactosa, dextrosa, sorbitol, manitol, lactitol, xilitol, sal de calcio modificada, almidón de maíz granulado, almidón de arroz modificado, azúcares compresibles tales como Destab™, dextratos como el fosfato dicálcico Emdex®, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, amilosa, hidrogeno fosfato de calcio anhidro, sulfato de calcio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, celulosa en polvo de baja cristalinidad, celulosa microcristalina silificada, quitina, hidrocioruro de quitosano, copovidona, croscarmelosa sódica, dextrosa, lactosa anhidra, alfa lactosa anhidra, beta lactosa anhidra, lactosa aglutinada, lactosa secada por pulverización, maltodextrina, mezclas de los mismos y similares.

En la presente descripción se usa lactosa monohidratada del tipo secado por pulverización.

También se pueden usar mezclas y / o diluyentes coprocesados que son adecuados para la compresión directa, tales como lactosa anhidra, lactitol anhidro, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa-celulosa, lactosa-almidón, lactosa-povidona, coprecipitado de sacarosa-maltodextrina y similares.

- 5 Según esta invención, las composiciones farmacéuticas comprenden además excipientes o excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, mezclas de los mismos y similares.

10 Al formular comprimidos de compresión directa, la elección del aglutinante de compresión directa (DC) es extremadamente crítica. Debe cumplir ciertos requisitos: la buena funcionalidad de unión y la fluidez del polvo son esenciales. Otra funcionalidad de los aglutinantes DC es su compresibilidad bajo presión. Los aglutinantes son, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, copovidona, almidones como almidón pregelatinizado o almidón común, derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales, gelatina, acacia, agar, ácido algínico, carbómero, ceratonia, quitosana, dextratos, dextrina, dibehenato de glicerol, goma guar, hipromelosa, inulina, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alginato de sodio, sacarosa, aceite vegetal hidrogenado, mezclas de los mismos y similares. En la presente divulgación se utiliza copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo). Con la copovidona, los resultados de estabilidad tanto acelerados como a largo plazo no mostraron ninguna incompatibilidad en el producto final.

20 Los deslizantes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, sílice precipitada y sílice pirogénica, talco y silicato de aluminio, fosfato de calcio tribásico, estearato de calcio, celulosa en polvo, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón, talco, mezclas de los mismos y similares. Durante el desarrollo del producto, con el fin de mejorar la fluidez de la mezcla final antes de la compresión, se utiliza dióxido de silicio coloidal. Los resultados de estabilidad tanto acelerados como a largo plazo no mostraron ninguna incompatibilidad en el producto final.

25 Los desintegrantes son, pero no se limitan a, almidones modificados, croscarmallosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, almidón glicolato sódico, crospovidona, ácido algínico, alginato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, quitosano, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, goma guar, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropil almidón, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, polacrilina potásica, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, mezclas de los mismos y similares. En la presente divulgación se usa glicolato sódico de almidón.

30 Los lubricantes son, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, leucina, aceite mineral, aceite mineral ligero, ácido mirístico, ácido palmítico, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc, lauril sulfato de magnesio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, dióxido de silicio coloidal o mezclas de los mismos. El lubricante utilizado en la presente divulgación es estearato de magnesio.

35 Los diluyentes son, pero no se limitan a, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa modificada, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sacarosa, glucosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sorbitol, almidón y mezclas de los mismos.

40 Según una realización preferida de la presente invención, los núcleos de los comprimidos están recubiertos. El recubrimiento es preferiblemente un recubrimiento de película. Los agentes de recubrimiento son, pero no se limitan a, azúcares, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, recubrimientos a base de ácido metacrílico y sus ésteres, como Eudragit®, mezclas de los mismos y similares. El recubrimiento puede contener además un excipiente o excipientes, por ejemplo, óxido de titanio, talco, óxido férrico, polietilenglicol y similares. Como agente de recubrimiento, también se puede utilizar un ingrediente multifuncional como Opadry® II 85F18422.

De acuerdo con esta invención, la fluidez y la compresibilidad idóneas se determinan mediante compresión directa.

45 Los perfiles de disolución de los comprimidos de referencia (Spasmocetyl®) y los comprimidos de prueba deben ser iguales o idénticos en los medios de disolución deseados. El perfil de disolución deseado significa que, en los medios de disolución pretendidos, el valor f2 (factor de similitud) debe ser de al menos 50 a 100 en comparación con el perfil de disolución de Spasmocetyl® de referencia. De acuerdo con esta invención, los comprimidos de compresión directa de otilonio (llamados comprimidos de prueba) se encuentran en los intervalos deseados del valor f2 (Figura 1).

55 Por otro lado, esta invención incluye un método de preparación para formulaciones de compresión directa de otilonio. Este método comprende las etapas de a. El agente de compresión directa, el bromuro de otilonio y el aglutinante se colocan en un recipiente y se mezclan, b. El desintegrante y el deslizante previamente tamizado se colocan en el

5 recipiente sobre la mezcla de polvo preparada en la etapa a y se mezclan, c. El lubricante previamente tamizado se coloca en el recipiente sobre la mezcla de polvo preparada en la etapa b y se mezcla, d. La mezcla final se comprime en una prensa de comprimidos con una dureza promedio de 30-70 N, e. un agente de recubrimiento o mezclas de agentes de recubrimiento se agregan en agua purificada y se agitan, f. Los núcleos de los comprimidos centrales se colocan en una bandeja de recubrimiento y se recubren con la suspensión de recubrimiento preparada en la etapa e.

Se proporciona el siguiente ejemplo de referencia y no se pretende limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de referencia 1

Tabla 1

Tabla de Formulación	
Excipientes	% en peso del núcleo del comprimido
Agente de compresión directa	50,5
Aglutinante	5
Desintegrante	2
Deslizante	0,5
Lubricante	2

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición de comprimido que comprende otilonio o sus sales farmacéuticamente aceptables y lactosa secada por pulverización como diluyente en el intervalo de 20% a 85%, copovidona como aglutinante en el intervalo de 2% a 10%, glicolato de almidón sódico como desintegrante en el intervalo de 2% a 10%, dióxido de silicona coloidal como deslizante en el intervalo de 0,1% a 1, estearato de magnesio como lubricante en el intervalo de 0,25% a 5 en peso del núcleo del comprimido, en donde el comprimido se prepara por compresión directa.
- 2.** Según la reivindicación 1, la sal farmacéuticamente aceptable de otilonio es bromuro.
- 3.** De acuerdo con la reivindicación 1, el comprimido tiene una dureza promedio de 30-70 N.
- 4.** Según la reivindicación 1, el comprimido está recubierto.
- 10 **5.** Según la reivindicación 4, los agentes utilizados en el recubrimiento se seleccionan del grupo que consiste en azúcares, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, ácido metacrílico y sus ésteres (Eudragit®), mezclas de los mismos.
- 6.** Un proceso para la preparación de un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende las etapas de
 - 15 (a) mezclar lactosa secada por pulverización, bromuro de otilonio y copovidona;
 - (b) mezclar la mezcla en polvo de glicolato sódico de almidón y dióxido de silicona coloidal previamente tamizado con la mezcla en polvo obtenida en la etapa (a);
 - (c) mezclar estearato de magnesio previamente tamizado con la mezcla en polvo obtenida en la etapa (b);
 - (d) someter a compresión la mezcla final obtenida en la etapa (c);
 - 20 (e) recubrir los comprimidos obtenidos en la etapa (d).

[Fig. 1]

