

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 525**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 18178891 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3403654**

54 Título: **Composiciones de corticosteroides administradas oralmente**

30 Prioridad:

01.10.2009 US 24764209 P

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

14.02.2020

73 Titular/es:

**ADARE PHARMACEUTICALS US, L.P. (100.0%)
1200 Lenox Drive, Suite 100
Lawrenceville, NJ 08648, US**

72 Inventor/es:

**PERRETT, STEPHEN;
COHEN, FREDRIC JAY y
VENKATESH, GOPI M.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 742 525 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de corticosteroides administradas oralmente

5 Campo técnico de las invenciones

Esta invención se refiere a composiciones de corticosteroides administradas oralmente, útiles para el tratamiento de estados que se asocian con la inflamación del tracto gastrointestinal.

10 Antecedentes de la invención

15 Actualmente no existen medicamentos antiinflamatorios para administrar por vía tópica aprobados para el tratamiento de afecciones asociadas con la inflamación de la porción superior del tracto gastrointestinal. Una de esas afecciones, la esofagitis eosinofílica (EE), es una afección inflamatoria del esófago. Se caracteriza histológicamente por una proliferación de eosinófilos. La enfermedad es dolorosa, conduce a dificultades para tragar y predispone a los pacientes a la retención de alimentos y otras complicaciones.

20 Los tratamientos experimentales y "fuera de lo indicado" para EE incluyen la administración de medicamentos esteroides formulados y aprobados para su inhalación en la parte posterior de la garganta de modo que no se inhalen de manera apreciable, e instruyen al paciente a enjuagarse la boca inmediatamente después de la administración y no tragar alimentos o agua durante dos horas después de la administración. Se recomienda enjuagar porque el fármaco residual en la boca y la garganta puede causar infección por candidiasis, y la deglución se contraindica porque puede eliminar el fármaco del esófago. Las preparaciones acuosas de corticosteroides destinadas a la inhalación oral mediante nebulización se mezclan, además, con azúcares para producir un líquido espesado y endulzado para la administración.

25 Los tratamientos fuera de lo indicado para EE incluyen, además, la administración de comprimidos de corticosteroides que contienen esteroides como la prednisolona. Sin embargo, la administración sistémica de corticosteroides se asocia con una serie de efectos secundarios conocidos e indeseables. Por ejemplo, la prednisolona oral puede producir una supresión generalizada de la función inmune, y en los niños, los efectos colaterales particularmente preocupantes de la exposición sistémica a largo plazo incluyen el retraso del crecimiento, que puede conducir a una reducción en la estatura adulta.

30 El documento EP1595533A1 tiene como objetivo proporcionar un comprimido que tenga propiedades de dosificación mejoradas y que se desintegre rápidamente en la cavidad oral para mejorar el cumplimiento del paciente. El comprimido contiene un núcleo que comprende un fármaco y un sacárido, el núcleo está recubierto con un agente desintegrante.

35 Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de corticosteroides administrados oralmente que proporcionen un tratamiento tópico (en vez de sistémico) de la inflamación del tracto gastrointestinal, particularmente de la inflamación del tracto gastrointestinal superior, tal como EE.

40 Resumen de la invención

45 En un primer aspecto, se proporciona un comprimido de desintegración oral (ODT) que comprende menos de o igual a 20 mg de un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y solvatos y ésteres de los mismos, y al menos un desintegrante, en donde el ODT se desintegra en 60 segundos en saliva simulada cuando se prueba con la prueba de desintegración USP <701> y es adecuado para la administración tópica del corticosteroide en el esófago.

50 Los ODT de la presente invención son útiles para diversas afecciones que incluyen el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal.

En consecuencia, la presente invención proporciona, además, un ODT del primer aspecto, para su uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal.

55 Descripción detallada de la invención

60 El término "fármaco", "activo" o "ingrediente farmacéutico activo" como se usa en la presente descripción incluye un compuesto farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente eficaz (por ejemplo, un corticosteroide), sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de estereoisómeros, solvatos (que incluyen hidratos), y/o ésteres de estos (por ejemplo, de corticosteroides).

65 Los términos "comprimido de desintegración oral", "comprimido que se dispersa oralmente" u "ODT" se refieren a una forma de dosificación sólida de la presente invención, que se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente después de la administración, sin masticar. La velocidad de desintegración oral puede variar, pero es significativamente más rápida que la velocidad de desintegración oral de las formas de dosificación sólidas convencionales o de las formas de dosificación sólidas masticables (es decir, comprimidos cápsulas) que se diseñan para ingerir inmediatamente después

de la administración. Los ODT de la presente invención pueden contener ingredientes farmacéuticamente aceptables que se hinchan, disuelven o facilitan de otro modo la desintegración o disolución de la composición ODT. Tales ingredientes pueden incluir un desintegante farmacéutico, un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, un aglutinante soluble en agua, un sólido fundible (por ejemplo, una cera), que puede liberar el corticosteroide al entrar en el estómago, etc.

El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción para referirse a una cantidad numérica, incluye "exactamente". Por ejemplo, "aproximadamente 60 segundos" incluye 60 segundos, exactamente, así como valores cercanos a 60 segundos (por ejemplo, 50 segundos, 55 segundos, 59 segundos, 61 segundos, 65 segundos, 70 segundos, etc.). Cuando el término "aproximadamente" se usa en referencia a un intervalo de valores, el término "aproximadamente" se refiere tanto al valor mínimo como al máximo del intervalo (por ejemplo, "aproximadamente 1-50 μm " significa "de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 50 μm ").

El término "agente adhesivo", como se usa en la presente descripción, se refiere a agentes que promueven la adhesión del corticosteroide a superficies biológicas, e incluye, pero no se limita a agentes bioadhesivos. Los agentes adhesivos pueden incluir compuestos que se adhieren a la mucosa orofaríngea, así como compuestos que aumentan el tiempo de residencia de los ODT de la presente invención en la mucosa orofaríngea de un paciente.

El término "íntimamente asociado", como se usa en la presente descripción para describir la relación espacial entre dos o más componentes de una composición se refiere a componentes que se mezclan íntimamente, tales como, por ejemplo, en mezclas, recubrimientos y matrices.

El término "que no tiene actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa", como se usa en la presente descripción se refiere a composiciones de corticosteroides que no proporcionan un efecto generalizado en el cuerpo mediante absorción en la circulación, sino que proporcionan efectos locales mediante contacto tópico con un tejido enfermo. Los corticosteroides que tienen potencias glucocorticoides sistémicas altas cuando se administran oralmente incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc.) o potencias mineralocorticoide (por ejemplo, aldosterona). Los ejemplos de corticosteroides que no tienen una actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa incluyen, pero no se limitan a, budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y tixocortol.

A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones se calculan en base a la composición total.

Los ODT de la presente invención son adecuados para la administración tópica de un corticosteroide al tracto gastrointestinal, por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. La administración tópica de un corticosteroide para afecciones asociadas con la inflamación del tracto gastrointestinal es deseable porque da como resultado menos efectos secundarios que la administración sistémica de corticosteroides. Tales efectos secundarios se reducen aún más con el uso de corticosteroides que no tienen actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa debido a su exposición sistémica reducida.

Los ODT de la presente invención son adecuados para tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo, estados inflamatorios del tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. Así, la presente invención incluye tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal mediante la administración a un paciente que lo necesita una ODT de la presente invención. Las afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal que pueden tratarse mediante el uso de los ODT de la presente invención incluyen inflamación del esófago, inflamación de la glotis, inflamación de la epiglotis, inflamación de las amígdalas, inflamación de la orofaringe, esofagitis eosinofílica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD), esofagitis erosiva, esófago de Barrett, gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, esofagitis química corrosiva (cáustica), esofagitis inducida por radiación, esofagitis inducida por quimioterapia, esofagitis transitoria inducida por medicamentos (conocida, además, como esofagitis medicamentosa), esofagitis persistente inducida por fármacos, enfermedad de Crohn del esófago, esclerodermia y esclerodermia sine esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica, vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis reumatoide y esofagitis pseudomembranosa.

Los ODT de la presente invención pueden ser adecuados para tratar estados inflamatorios del tracto gastrointestinal tales como una enfermedad autoinmune, síndrome de Behcet, enfermedad de Kawasaki, síndrome linfoproliferativo unido a X; una enfermedad viral infecciosa causada por uno o más de los siguientes virus: Adenoviridae, Coronaviridae, virus Cocksackie, Herpes simplex, VIH, Influenza (Tipo A), virus Lassa, virus Epstein-Barr, Parainfluenza o virus sincial respiratorio; una enfermedad bacteriana infecciosa causada por una o más de las siguientes bacterias: Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia (Chlamydia), Corynebacterium, Francisella tularensis, Streptococcus de los grupos A, C, G, S. pneumoniae, S. pyogenes, Haemophilus influenza tipo B, Mycoplasma pneumonia, Neisseria gonorrhoea, Multiple (por ejemplo, absceso/celulitis periamigdalina); una enfermedad fúngica infecciosa causada por Candida (por ejemplo, Candida albicans) o Histoplasma (por ejemplo, H capsulatum); inflamación causada por una lesión o un irritante que se selecciona del grupo que consiste en un cuerpo extraño en la vía aérea, cloroacetofenona, clorobencilideno malononitrilo, exposición crónica al humo, morfina, fluoruro de sulfuro y garganta escaldada; lepidopterismo, faringitis alérgica estacional y síndrome de Stevens-Johnson; o fiebre periódica; etc.

Los ODT de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la inflamación del esófago, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite un ODT de la presente invención. El método puede ser un método para tratar la esofagitis eosinofílica.

Los ODT de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva que comprende administrar a un individuo que lo necesita un ODT de la presente invención.

Los ODT de la presente invención pueden usarse en un método para tratar una alergia alimentaria con un alérgeno identificado, por ejemplo, "IBS atópico" e "intestino atópico".

Los ODT de la presente invención pueden desintegrarse en 60 segundos en la cavidad oral del paciente, por ejemplo, humano. Los ODT de la presente invención pueden desintegrarse en 60 segundos, por ejemplo, en 30 segundos en saliva simulada (usando la prueba de desintegración USP <701>), o en la cavidad oral de un paciente. Los ODT de la presente invención pueden proporcionar tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal, después de la administración oral a un paciente que lo necesita.

Los ODT de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, una oblea, una película u otra forma de dosificación sólida que se disgrega o se disuelve rápidamente en la boca para formar una solución o dispersión de un corticosteroide, que puede tragarse fácilmente.

Los ODT de la presente invención incluyen un agente bioadhesivo, que es un lípido o una mezcla de lípidos. Tales lípidos o mezclas de lípidos pueden experimentar una transición de fase al contacto con superficies biológicas húmedas para formar una película adhesiva. Los ejemplos de tales lípidos incluyen mezclas de los denominados lípidos de membrana y no de membrana que típicamente formarán estructuras lamelares y no lamelares, tales como fases hexagonales o cúbicas, respectivamente. Los ejemplos de tales lípidos son los glicerofosfolípidos tales como la fosfatidilcolina y diacilglicerol tales como dioleato de glicerol. Tales estructuras autoorganizadas demuestran una dispersión y adhesión superiores a superficies biológicas y tienen la ventaja de ser materiales farmacéuticamente aceptables. Ventajosamente el agente activo, por ejemplo, un corticosteroide puede disolverse en el componente lipídico.

Los corticosteroides que pueden incluirse en los ODT de la presente invención son fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y solvatos y ésteres de los mismos. En una modalidad particular, los ODT de la presente invención comprenden fluticasona.

La cantidad de corticosteroide presente en los ODT de la presente invención dependerá del corticosteroide particular usado. En general, sin embargo, la cantidad se seleccionará para maximizar el beneficio terapéutico de la administración tópica mientras se minimiza la absorción sistémica. La cantidad de corticosteroides en los ODT de la invención puede estar entre aproximadamente 0,01 mg, y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,02 mg, aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,04 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,07 mg, aproximadamente 0,08 mg, aproximadamente 0,09 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 20 mg, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Las cantidades típicas de corticosteroide en los ODT de la presente invención incluyen aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5 mg.

Tras la administración de un ODT de la presente invención a un individuo, la composición se desintegra en la cavidad oral del paciente. En una modalidad, la composición de la presente invención está en forma de un ODT que comprende partículas que contienen el fármaco (por ejemplo, un corticosteroide como se describe en la presente descripción opcionalmente recubierto o combinado con un agente adhesivo como se describe en la presente descripción), combinado con microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos que se dispersan rápidamente pueden prepararse como se describe en los documentos de patente de Estados Unidos US 2005/0232988 o US 20010014340 mediante la granulación de un desintegrante que tiene un tamaño promedio de partícula de no más de aproximadamente 30 µm con un alcohol de azúcar y/o sacárido que tiene un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 30 µm. La granulación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un granulador de alto cizallamiento con aproximadamente 20-25 % de agua como fluido de granulación y, si es necesario puede molerse en húmedo y secarse para producir microgránulos de dispersión rápida que tienen un tamaño de partícula promedio de no más de 300 µm (por ejemplo, aproximadamente 175-300 µm).

- La relación entre el desintegrante y el alcohol de azúcar, sacárido o una mezcla de estos en los microgránulos de rápida dispersión varía de aproximadamente 90/10 a aproximadamente 99/01, por ejemplo, aproximadamente 90/10, aproximadamente 91/9, aproximadamente 92/8, aproximadamente 93/7, aproximadamente 94/6, aproximadamente 95/5, aproximadamente 96/4, aproximadamente 97/3, aproximadamente 98/2, aproximadamente 99/1, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos.
- La relación de los microgránulos que se dispersan rápidamente respecto a las partículas que contienen el fármaco oscila de aproximadamente 5/1 a aproximadamente 1/1, e incluye aproximadamente 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos.
- Las partículas que contienen corticosteroides de la forma de dosificación ODT deben tener, además, un tamaño de partícula lo suficientemente pequeño como para que después de la desintegración del ODT en la cavidad oral del paciente, se obtenga una suspensión suave y fácil de tragar. En la mayoría de las modalidades en las que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como una forma de dosificación ODT, el tamaño promedio de partícula de las micropartículas que contienen el fármaco analgésico no opioide/analgésico opioide de sabor enmascarado no es más de aproximadamente 400 µm, o en algunas modalidades no más de aproximadamente 300 µm.
- La forma de dosificación ODT como se describe en la presente descripción puede incluir, además, excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan típicamente en formulaciones de comprimidos desintegrables tales como celulosa microcristalina y manitol secado por pulverización (diluyentes compresibles), croscarmelosa sódica o crospovidona (superdesintegrante), agentes colorantes, y opcionalmente estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio (lubricante mezclado intragranularmente o usado externamente para lubricar las superficies del troquel y punzón).
- Las formas de dosificación en comprimido, que comprenden formas de dosificación ODT, que comprenden la composición farmacéutica de la presente invención tienen una baja friabilidad, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 % (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,9 %, menos de aproximadamente 0,8 %, menos de aproximadamente 0,7 %, menos de aproximadamente 0,6 %, menos de aproximadamente 0,5 %, menos de aproximadamente 0,4 %, menos de aproximadamente 0,3 %, etc., e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos) con el fin de tener suficiente durabilidad para resistir la manipulación, el envío y/o empaque en blíster de empaquetado directo.
- Una lista no limitante de desintegrantes adecuados para los microgránulos de dispersión rápida incluye crospovidona (PVP reticulada), glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada, silicato cálcico e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. La cantidad de desintegrante en la ODT está típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso.
- Una lista no limitante de alcoholes de azúcar adecuados incluye manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, arabitol, ribitol, dulcitol, iditol, isomalt, lactitol, eritritol y combinaciones de estos. Una lista no limitante de sacáridos adecuados incluye lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en la ODT varía de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 % en peso.
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen rellenos, diluyentes, deslizantes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, emulsionantes y/o agentes solubilizantes, aromatizantes, perfumes, humectantes, edulcorantes y agentes humidificantes.
- Los ejemplos de rellenos, diluyentes y/o aglutinantes incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α-lactosa, β-lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Flo®), celulosa microcristalina (varios grados de Avicel®, Ceolus®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K de Dow Chemical, Metolose SH de Shin- Etsu, Ltd), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (que incluyen almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, calcio básico fosfato, hidrogenofosfato de calcio, hidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio y colágeno.
- Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar.
- Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado y carboximetilalmidón (por ejemplo, Primogel® y Explotab®).
- Los ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal,

aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietileno glicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio y acetato de sodio.

Otros excipientes incluyen, por ejemplo, agentes saborizantes, colorantes, agentes enmascaradores del gusto, agentes de ajuste del pH, agentes tamponantes, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes de superficie activa, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción y agentes para la liberación modificada.

Pueden usarse otros excipientes funcionales tales como ciclodextrinas, por ejemplo, como agentes enmascaradores del sabor (por ejemplo, mediante su complejación con el corticosteroide). Las ciclodextrinas pueden usarse, además, como portadoras y/o dispersantes para facilitar el suministro y la distribución del corticosteroide en el sitio previsto de actividad terapéutica.

Los ODT de la presente invención se desintegran en partículas que contienen corticosteroides mientras que el alcohol de azúcar/gránulos que contienen sacáridos incluidos dentro de la composición se disuelven rápidamente, y forman así una suspensión suave que puede tragarse fácilmente.

Pueden usarse, además, otras formas de dosificación de comprimidos que se disuelven oralmente o desintegrantes orales que contienen corticosteroides, tales como obleas o películas. Por ejemplo, las obleas pueden incluir composiciones secas o liofilizadas tales como formas de dosificación que se desintegran o disuelven oralmente preparadas mediante el uso de tecnología de liofilización Zydis® (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,316,027), que contiene un corticosteroide como ingrediente farmacéutico activo. Las formas de dosificación en película pueden incluir películas comestibles tales como las descritas en la patente de Estados Unidos núm. US 6,596,298 o en la patente de Estados Unidos núm. US 6,740,332, que contienen un corticosteroide como ingrediente farmacéutico activo.

La velocidad de desintegración de los ODT de la presente invención en la cavidad oral de un individuo puede ser del orden de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 50 segundos o menos, aproximadamente 40 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

La velocidad de desintegración de los ODT de la presente invención puede medirse mediante el uso de diversos métodos de prueba in vitro, por ejemplo, la prueba de desintegración USP <701>. Cuando se usa la prueba de desintegración USP <701>, la velocidad de desintegración de los ODT de la presente invención es típicamente de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 45 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

Los ODT de la presente invención pueden tener cualquier velocidad de desintegración o disolución en la cavidad oral de un paciente que proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal. Los ODT de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg de corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal después de la administración oral.

Los ODT de la presente invención pueden incluir un agente adhesivo. Los agentes adhesivos adecuados incluyen complejo de sulfato de aluminio y sacarosa, quitosano y sus derivados (por ejemplo, trimetilquitosano, sales de quitosano), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, poliácridatos reticulados o no reticulados, poliácridatos reticulados, ácido reticulado o poliácridatos no reticulados, homopolímeros o copolímeros de ácido poliácrico, copolímeros de aminoalquil metacrilato, ácido metacrílico/copolímero de metilmetacrilato, alquilacrilato/copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de amonometacrilato, polímeros Eudragit® (grados E, L, S, NE, RL y RS), homopolímeros o copolímeros de carbómeros, gomas de polisacáridos hidrófilos, maltodextrinas, geles de goma alineados reticulados, polímeros de vinilo poliacarboxilados, pectinas, xantano gomas, ácido alginico, ácidos alginicos modificados y combinaciones de estos.

En ciertas modalidades de los ODT de la presente invención, el corticosteroide y el agente adhesivo se asocian íntimamente. En una de tales modalidades, el ODT comprende corticosteroides rodeados o encapsulados por el agente adhesivo. En otra modalidad de este tipo, el ODT comprende corticosteroide dispuesto en la superficie del agente adhesivo. En otras modalidades más, el ODT comprende corticosteroides mezclados o granulados con el agente adhesivo.

La administración tópica de un corticosteroide a la cavidad oral de individuos se asoció con la infección por candidiasis. En consecuencia, en una modalidad los ODT de la presente invención incluyen un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos antifúngicos, antifúngicos de análogos de pirimidina, antifúngicos de polieno, antifúngicos de bencimidazol, antifúngicos de imidazol, antifúngicos de polieno, antifúngicos de triazol, antifúngicos de tiazol, antifúngicos de alilamina, antifúngicos de equinocandina y otros antifúngicos "no categorizados" reconocidos en la técnica que no están dentro de ninguna de las categorías anteriores (por ejemplo, tolnaftato y ciclopirox). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en los ODT de la presente invención incluyen abafungina, amorolfina, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, candicina, caspofungina,

ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, nitrato de miconazol, nafticina, natamicina, nistatina, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol, ravuconazol, rimocidina, setaconizol, sulconazol, terbafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, ácido undecilénico y voriconazol.

En otra modalidad, los ODT de la presente invención incluyen un agente antiviral. Los agentes antivirales que pueden incluirse en los ODT de la presente invención incluyen interferones, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, análogos de guanosina, análogos de puridina, análogos de pirimidina y otros fármacos antivirales "no categorizados" reconocidos en la técnica que no entran dentro de ninguna de las clases anteriores (por ejemplo, foscarnet y miltefosina). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en los ODT de la presente invención incluyen abacavir, aciclovir (conocido, además, como aciclovir), adefovir, amantadina, amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apricitabina, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS- 488043, boceprevir, brivudina, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdina, didanosina, durunavir, efavirenz, elvitegravir, elvicitabina, emtricitabina, enfuvirtida, galato de epigalocatequina, etravirina, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridina, indinavir, lamivudina, lopinavir, lovirida, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, oseltamivir, interferón pegilado α -2a, interferón pegilado α -2b, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirina, rimantadina, rilpivirina, saquinavir, stampidina, estavudina, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabione, viramidina, vivecon, zalcitabina, zanamivir y zidovudina.

En una modalidad, los ODT de la presente invención comprenden gránulos que contienen corticosteroides. Los gránulos que contienen corticosteroides pueden ser gránulos que comprenden cristales de corticosteroides y un aglutinante formador de película, por ejemplo, preparados por granulación. Los cristales de corticosteroides pueden tener un tamaño de partícula promedio que varía de aproximadamente 1-300 μ m, por ejemplo, aproximadamente 1-50 μ m, aproximadamente 1-100 μ m, aproximadamente 1-150 μ m, aproximadamente 1-200 μ m, aproximadamente 1-250 μ m, aproximadamente 50-100 μ m, aproximadamente 50-150 μ m, aproximadamente 50-200 μ m, aproximadamente 50-250 μ m, aproximadamente 50-300 μ m, aproximadamente 100-150 μ m, aproximadamente 100-200 μ m, aproximadamente 150-200 μ m, aproximadamente 150-250 μ m, aproximadamente 150-300 μ m, aproximadamente 200-250 μ m, aproximadamente 200-300 μ m, o aproximadamente 250-300 μ m.

En otra modalidad, el corticosteroide puede estar en forma de cristales. Tales cristales pueden tener un tamaño medio en el intervalo submicrométrico (por ejemplo, tamaño promedio de partícula de aproximadamente <1 μ m), o pueden ser nanopartículas (por ejemplo, tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 1-100 nm).

En otra modalidad más, el corticosteroide puede estar presente en forma amorfa, por ejemplo, en asociación con un agente estabilizante que limita la recristalización del fármaco, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP) (incluyendo homo y copolímeros de polivinilpirrolidona y homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona); crospovidona; gomas; derivados de celulosa (que incluyen hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, y otros); dextrano; acacia; homo y copolímeros de vinilactama, y mezclas de estos, ciclodextrinas; gelatinas; ftalato de hipromelosa; azúcares; alcoholes polihídricos; polietilenglicol (PEG); óxidos de polietileno; derivados de polioxietileno; alcohol de polivinilo; derivados de propilenglicol y similares, lauril sulfato de sodio, surfactantes Tween®, polímeros Eudragit®, y combinaciones de estos.

El aglutinante formador de película puede comprender cualquier aglutinante adecuado que se use en la granulación. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes formadores de película adecuados incluyen aglutinantes hidrosolubles, solubles en alcohol o acetona/agua, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), almidón de maíz, óxido de polietileno, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa (HPC). La cantidad de aglutinante formador de película en los gránulos que contienen corticosteroides puede variar de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, que incluye de aproximadamente 0,5 %-1 %, aproximadamente 0,5 %-2 %, aproximadamente 0,5 %-5 %, aproximadamente 0,5 %-7 %, aproximadamente 1 %-2 %, aproximadamente 1 %-5 %, aproximadamente 1 %-7 %, aproximadamente 1 %-10 %, aproximadamente 2 %-5 %, aproximadamente 2 %-7 %, aproximadamente 2 %-10 %, aproximadamente 5 %-7 %, aproximadamente 5 %-10 %, y aproximadamente 7 %-10 %.

Los gránulos que contienen corticosteroides de la presente invención pueden incluir, además, otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, rellenos o diluyentes. Los ejemplos no limitantes de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables para los gránulos que contienen corticosteroides incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, celulosa microcristalina, sulfato de potasio, fosfato de calcio, almidón modificado, y mezclas de estos. La cantidad de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, rellenos o diluyentes) en los gránulos que contienen corticosteroides puede oscilar entre aproximadamente 5 %-80 %, que incluye aproximadamente 5 %-70 %, aproximadamente 5 %-60 %, aproximadamente 5 %-50 %, aproximadamente 5 %-40 %, aproximadamente 5 %-30 %, aproximadamente 5 %-20 %, aproximadamente 5 %-15 %, aproximadamente 5 %-10 %, aproximadamente 10 %-70 %, aproximadamente 10 %-60 %, aproximadamente 10 %-50 %, aproximadamente 10 %-40 %, aproximadamente 10 %-30 %, aproximadamente 10 %-20 %, aproximadamente 10 %-15 %, aproximadamente 20 %-70 %, aproximadamente 20 %-60 %, aproximadamente 20 %-50 %, aproximadamente 20 %-40 %, aproximadamente 20 %-30 %, aproximadamente 20 %-25 %, aproximadamente 30 %-70 %, aproximadamente 30 %-60 %, aproximadamente 30 %-50 %, aproximadamente

30 %-40 %, aproximadamente 30 %-35 %, aproximadamente 40 %-70 %, aproximadamente 40 %-60 %, aproximadamente 40 %-50 %, aproximadamente 40 %-45 %, aproximadamente 50 %-70 %, aproximadamente 50 %-60 %, aproximadamente 50 %-55 %, aproximadamente 60 %-70 %, o aproximadamente 60 %-65 %.

- 5 En otra modalidad, los gránulos que contienen corticosteroides de la presente invención pueden estar en forma de perlas con capas de corticosteroides. Las perlas estratificadas con corticosteroides comprenden un núcleo, por ejemplo, un glóbulo de azúcar farmacéuticamente aceptable, recubierto con una capa de corticosteroides. Tales perlas con capas de corticosteroides pueden prepararse, por ejemplo, mediante la disolución o suspensión de corticosteroides en una solución aglutinante polimérica, que a continuación se pulveriza o recubre sobre partículas inertes (por ejemplo, esferas de azúcar o esferas de celulosa (Celphere®)). Los aglutinantes poliméricos adecuados incluyen cualquiera de los descritos en la
- 10 presente memoria, por ejemplo, almidones, celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), ácido algínico, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de estos. La cantidad de corticosteroide en la capa de corticosteroides y el grosor de la capa de corticosteroides pueden modificarse para proporcionar una dosis terapéuticamente efectiva de corticosteroide. La capa que contiene corticosteroides comprende
- 15 aproximadamente 90 %-99 % de corticosteroide, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % de aglutinante.

Los gránulos que contienen corticosteroides pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, los gránulos que contienen corticosteroides pueden prepararse mediante granulación de cristales de corticosteroides, uno o más desintegrantes y uno o más rellenos (por ejemplo, alcohol de azúcar, sacárido y/o celulosa microcristalina) en un

20 granulador de alto cizallamiento o un granulador de lecho fluido que usa una solución de uno o más aglutinantes poliméricos, y se seca en un equipo de lecho fluido o en bandejas en un horno convencional para producir los gránulos que contienen corticosteroides.

- Los ODT de la presente invención pueden incluir gránulos de dispersión rápida que comprenden un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o un sacárido. Los gránulos que contienen desintegrantes pueden incluir desintegrantes o los denominados superdesintegrantes, por ejemplo, crospovidona (PVP reticulada), almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estas. La cantidad de desintegrante en los gránulos que se dispersan rápidamente puede variar de aproximadamente 1 %-10 %, o
- 25 aproximadamente 5 %-10 % del peso total de los gránulos que se dispersan rápidamente, lo que incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.
- 30

Los alcoholes de azúcar son formas hidrogenadas de carbohidratos en los que el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se reduce a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los ejemplos no limitantes de alcoholes de azúcar adecuados para los gránulos de dispersión rápida de los ODT de la presente invención incluyen, por ejemplo, arabitol, isomalt, eritritol, glicerol, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos. El término "sacárido" es sinónimo del

35 término "azúcares" que incluye monosacáridos tales como glucosa, fructosa, lactosa y ribosa; y disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa y celobiosas. En ejemplos no limitantes de sacáridos adecuados para usar en los ODT de la presente invención incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa y mezclas de estas. En otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar. En

40 otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un desintegrante en combinación con un sacárido. En otra modalidad más, los gránulos que contienen desintegrante comprenden al menos un desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar y un sacárido. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en los gránulos de dispersión rápida puede variar de aproximadamente 99 %-90 %, o aproximadamente 95 %-90 % del peso total de los gránulos que contienen desintegrantes, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. El tamaño promedio de partícula de un alcohol

45 de azúcar y/o sacárido es 30 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 1-30 μm , aproximadamente 5-30 μm , aproximadamente 5-25 μm , aproximadamente 5-20 μm , aproximadamente 5-15 μm , aproximadamente 5-10 μm , aproximadamente 10-30 μm , aproximadamente 10-25 μm , aproximadamente 10-20 μm , aproximadamente 10-15 μm , aproximadamente 15-30 μm , aproximadamente 15-25 μm , aproximadamente 15-20 μm , aproximadamente 20-30 μm , aproximadamente 20-25 μm , o aproximadamente 25-30 μm .

50

Las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales, gránulos o perlas en capas de fármaco) de los ODT de la presente invención pueden recubrirse, además, con una capa de enmascaramiento del sabor para mejorar la palatabilidad de la composición. Las partículas que contienen corticosteroides pueden enmascarse con sabor mediante el recubrimiento de las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales, gránulos o perlas en capas de fármaco) con un polímero insoluble en agua. Ejemplos no limitantes de polímeros insolubles en agua adecuados para la

55 capa de enmascaramiento del sabor incluyen etilcelulosa, acetato de polivinilo (PVA), acetato de celulosa (CA), acetato butirato de celulosa (CAB), copolímeros de metacrilato, tales como los disponibles con el nombre comercial "EUDRAGIT". "(por ejemplo, tipo RL, RS y NE30D) y combinaciones de estos.

- 60 El polímero insoluble en agua puede ser etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 90-110 cps cuando se prueba en un viscosímetro Ubbelohde como una solución al 5 % en peso de tolueno/etanol de 80:20 a 25 °C.

Los ODT de la presente invención pueden comprender aproximadamente 25-35 % de cristales de corticosteroides, microencapsulados con una capa de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa); aproximadamente 60-70 % de gránulos de dispersión rápida (por ejemplo, que comprenden

65

crospovidona y manitol); aproximadamente 5 % de desintegrante adicional (por ejemplo, crospovidona); aproximadamente 1 % de uno o más sabores, y aproximadamente 0,5 %-1 % de un edulcorante (por ejemplo, sucralosa).

El método para producir perlas con capas de fármaco puede comprender disolver o suspender corticosteroides en una solución de aglutinante polimérico y estratificar sobre partículas inertes (50-100 mesh o 150-300 µm de diámetro) tales como esferas de azúcar o esferas de celulosa (por ejemplo, Celphere® CP -203) mediante el uso de un revestidor de lecho fluido equipado con un inserto Wurster de pulverización inferior. A continuación, estas perlas recubiertas de corticosteroides pueden enmascararse con sabor mediante recubrimiento de lecho fluido o mediante coacervación con solvente como se describe en la presente descripción.

Los ODT de la presente invención pueden comprender partículas de corticosteroides (por ejemplo, cristales), recubiertas con una capa de enmascaramiento del sabor. La capa de enmascaramiento del sabor (como se describe en la presente memoria) puede aplicarse a las partículas de corticosteroides mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, métodos de coacervación o recubrimiento de lecho fluidizado. Alternativamente, los ODT de la presente invención pueden comprender un corticosteroide complejado con una ciclodextrina.

El método para preparar los ODT de la presente invención puede incluir una etapa de enmascaramiento del sabor. Las partículas que contienen corticosteroides con sabor enmascarado de los ODT de la presente invención (por ejemplo, cristales de corticosteroides, microgránulos que contienen corticosteroides o perlas con capas de fármaco) pueden prepararse por diversos métodos, que incluyen la coacervación de solventes con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa. El polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa), un inductor de fase (por ejemplo, polietileno) y corticosteroide se cargan en un tanque de coacervación que contiene ciclohexano. La mezcla en el tanque se calienta a aproximadamente 80 °C para disolver la etilcelulosa, y después se enfría lentamente en condiciones controladas, para provocar así la microencapsulación inducida por fase de partículas de corticosteroides por la etilcelulosa. La microencapsulación o coacervación se refiere al proceso de aplicación de una membrana por separación de fases para impartir propiedades de enmascaramiento del sabor (o liberación sostenida). Al alcanzar la temperatura ambiente, la suspensión de partículas de corticosteroides microencapsuladas se filtra, se lava con ciclohexano fresco y se seca para reducir los niveles de solvente residual dentro de límites aceptables (por ejemplo, <4,000 ppm), por ejemplo, menos de 1,000 ppm. El peso del recubrimiento de las partículas de corticosteroides microencapsuladas puede oscilar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 % e incluye aproximadamente 10 %, 15 %, 20 % y 25 %, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Los ejemplos de tal proceso de coacervación se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 5,252,337, 5,639,475, 6,139,865 y 6,495,160.

Alternativamente, la solución de coacervación puede comprender una mezcla del polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) y un formador de poros gastrosoluble o insoluble en agua (por ejemplo, carbonato de calcio). La relación de polímero insoluble en agua respecto al formador de poros puede variar de aproximadamente 50/50 a 95/05, e incluye aproximadamente 55/45, aproximadamente 60/40, aproximadamente 65/35, aproximadamente 70/30, aproximadamente 75/25, aproximadamente 80/20, aproximadamente 85/15, y aproximadamente 90/10, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. El peso del recubrimiento de las partículas de corticosteroides microencapsuladas puede oscilar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 % e incluye aproximadamente 10 %, 15 %, 20 % y 25 %, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. La etapa de coacervación puede comprender suspender las partículas que contienen el fármaco en una solución de etilcelulosa insoluble en agua a 80 °C en el tanque de coacervación. Durante el ciclo de enfriamiento, el formador de poros micronizado se introduce en el tanque a una temperatura de aproximadamente 58 °C, mientras se agita constantemente la suspensión para distribuir uniformemente el formador de poros en la membrana de la microcápsula, en la fase de formación/endurecimiento. Los ejemplos de tal proceso de coacervación se describen en la publicación de patente de Estados Unidos núm. US 2006/0105038.

Los ODT de la presente invención pueden comprender partículas del fármaco y gránulos de dispersión rápida, en donde las partículas del fármaco comprenden el corticosteroide, y los gránulos de dispersión rápida comprenden un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o sacárido. Las partículas de fármaco pueden comprender, por ejemplo, cristales de corticosteroides con o sin recubrimiento, perlas con capas de corticosteroides o granulados de corticosteroide con uno o más componentes adicionales. Los ODT de la presente invención pueden estar en forma de una oblea o película (por ejemplo, los descritos en las patentes de Estados Unidos núms. US 6,534,549, US 7,125,564, etc.)

Los ODT de la presente invención pueden comprender una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende un corticosteroide y un excipiente. Los excipientes adecuados incluyen manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.

La cantidad de gránulos que contienen corticosteroides en los ODT de la presente invención puede variar de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, e incluye aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 % y aproximadamente 50 %, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos. Los ODT de la presente invención pueden ser un ODT que comprende aproximadamente 30 % en peso de gránulos que contienen corticosteroides.

Un método para producir formulaciones ODT de corticosteroides de gusto agradable de la presente invención, que

comprende micropartículas de corticosteroides con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 100-400 µm, comprende (i) preparar núcleos que contienen fármaco que tienen cristales de corticosteroides con un tamaño de partícula medio deseado, por ejemplo, como microgránulos, partículas de corticosteroides (por ejemplo, cristales), o como perlas en capas de fármacos, (ii) preparar gránulos que comprenden un desintegrante, un alcohol de azúcar y/o un sacárido, y (iii) comprimir una mezcla que comprende las micropartículas de corticosteroides y los gránulos desintegrantes, opcionalmente con saborizante(s) farmacéuticamente aceptable(s), edulcorante(s), otro(s) desintegrante(s), colorante(s) y/o auxiliares de compresión tales como celulosa microcristalina en cantidades suficientes en la forma ODT mediante el uso de una prensa para comprimidos, tal como una prensa rotatoria para tabletas equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar los punzones y troqueles antes de la compresión. Estos ODT se desintegran rápidamente con la exposición a la saliva en la boca en una suspensión suave y fácil de tragar sin un regusto arenoso.

Otro método para preparar formulaciones ODT de la presente invención que comprende micropartículas de corticosteroides con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 100-400 µm puede incluir, además, un proceso unitario para enmascarar el sabor de las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales de corticosteroides, gránulos que contienen corticosteroides o perlas con capas de fármaco) por coacervación o revestimiento de lecho fluido antes de la mezcla y compresión en los ODT. Por ejemplo, el material cristalino de corticosteroide con un intervalo de tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1-200 µm, más particularmente de aproximadamente 50-150 µm puede recubrirse con una capa de enmascaramiento del sabor mediante recubrimiento de lecho fluido o coacervación con solvente. El material cristalino de corticosteroide con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 5-50 µm puede enmascararse, además, por sabor mediante coacervación con solvente como se describe en la presente descripción.

Los ODT de la presente invención pueden ser comprimidos que se desintegran oralmente preparadas mediante la mezcla de microgránulos de corticosteroides o micropartículas de corticosteroides con sabor enmascarado, uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, microgránulos de dispersión rápida, celulosa microcristalina y un desintegrante adicional, y comprimir esta mezcla en comprimidos que se desintegran oralmente. Los comprimidos que se desintegran oralmente formados se desintegran rápidamente al contacto con la saliva en la cavidad bucal, y tienen un sabor agradable (buena sensación cremosa en la boca) y proporcionan una liberación rápida, sustancialmente completa de la dosis en el estómago.

Aún en otra modalidad, los ODT de la presente invención pueden ser comprimidos que se desintegran oralmente formados por compresión de una composición que comprende partículas que contienen corticosteroides, gránulos de dispersión rápida y opcionalmente agentes saborizantes, edulcorantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una prensa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externa para prelubricar matrices y troqueles, para proporcionar de esta manera una formulación de tableta que, de otro modo, carecería de lubricante. Los comprimidos que se desintegran oralmente que se producen así típicamente exhiben suficiente dureza y friabilidad suficientemente baja para ser adecuados para el envasado en botellas de HDPE y envases de blíster respaldados por papel con respaldo o película desprendible mediante el uso de equipos convencionales para almacenamiento, transporte y distribución comercial.

Otro método de fabricación de comprimidos que se desintegran oralmente de la presente invención comprende las siguientes etapas: (a) preparar microgránulos que contienen corticosteroides mediante granulación del material corticosteroide cristalino que tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 5-50 µm y uno o más diluyentes/rellenos tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina y mezclas de estas, con un aglutinante polimérico en un granulador de alto cizallamiento o un revestidor de lecho fluido; (b) granular uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, cada uno un diámetro de partícula promedio de no más de aproximadamente 30 µm, con un desintegrante tal como crospovidona, mediante el uso de agua o una mezcla de alcohol y agua en un granulador convencional, y secar el granulado en un equipo de lecho fluido o un horno convencional para producir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño promedio de partícula de no más de aproximadamente 400 µm, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos núm. US 20050232988 presentada el 19 de abril de 2004; (c) mezclar los microgránulos de corticosteroides de la etapa (a) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, desintegrante adicional, y los microgránulos de dispersión rápida de la etapa (b); y (d) comprimir la mezcla de la etapa (c) en comprimidos mediante el uso de, por ejemplo, una prensa de comprimidos giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los troqueles y punzones.

Otro método para fabricar comprimidos de desintegración oral de la presente invención comprender las siguientes etapas: a) preparar una partícula central que contiene fármaco (por ejemplo, cristales de corticosteroides, perlas con capas de fármaco o microgránulos que contienen corticosteroides) mediante la granulación del fármaco y opcionalmente o más diluyentes/rellenos tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina y mezclas de estos con un aglutinante polimérico en un granulador de alto cizallamiento o un recubridor de lecho fluido, o mediante la creación de capas de fármacos sobre una partícula inerte (esfera de azúcar de 60-100 mesh o esfera de celulosa, por ejemplo, Celphere® CP-203) a partir de una solución/suspensión que comprende un aglutinante polimérico y el fármaco en un recubridor de lecho fluido y opcionalmente mediante la aplicación de un recubrimiento de sellado (por ejemplo, Opadry® Clear); b) partículas de núcleo que enmascaran el sabor mediante microencapsulación, por ejemplo, por coacervación con solvente o recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa, o con una mezcla de un polímero funcional insoluble en agua y un material soluble en agua/formador de poros gastro soluble (por ejemplo, etilcelulosa y

cloruro de sodio o carbonato de calcio en una proporción que varía desde aproximadamente 50/50 a 95/5) para producir micropartículas de sabor agradable con una distribución de tamaño de partícula deseada (por ejemplo, un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 µm, o un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 300 µm); c) granular uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, cada uno de los cuales tiene un diámetro medio de partícula de no más de aproximadamente 30 µm, con un desintegrante tal como crospovidona, como se describe en la presente descripción; d) mezclar las micropartículas de sabor enmascarado de la etapa (b) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, desintegrante adicional y microgránulos de dispersión rápida de la etapa (c); y e) comprimir la mezcla de la etapa (d) en tabletas mediante el uso de, por ejemplo, una prensa de comprimidos giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los troqueles y punzones.

EJEMPLO

Microgránulos A de propionato de fluticasona: Mannitol 25 (91,2 % p/p) y Crospovidona XL-10 (4,8 % p/p) a una relación de 95/5 se comuelen individualmente al pasar la mezcla a través de un aparato de molienda Comil®, equipado con espaciadores de 0,225", a una velocidad de aproximadamente 1400-1500 rpm. El manitol, la crospovidona y el material cristalino de propionato de fluticasona (4 % p/p) se mezclan durante aproximadamente 3-5 minutos para mezclar los ingredientes. Un aparato de lecho fluido Glatt GPCG-3 equipado con una cámara de granulación por pulverización superior y un recipiente de granulación se carga con la premezcla de manitol, crospovidona y propionato de fluticasona (tamaño de lote: 1500 g) y se granula mediante la pulverización de agua purificada (boquilla: punta de 1,2 mm) a una presión de atomización de aproximadamente 1,25 bar y a una velocidad de pulverización de 30-50 ml/min y una temperatura de salida de > 70 °C y a una temperatura del producto de > 33 °C. La masa húmeda se seca hasta que el nivel de humedad (el porcentaje de pérdida en el secado) es inferior a aproximadamente el 1 %.

Formación del comprimido: Se preparó una prensa para comprimidos de producción Hata equipada con un sistema de transferencia de vacío, un desatascador de comprimidos, un detector de metales y un sistema Matsui Ex-lube de acuerdo con los procedimientos operativos estándar. El estearato de magnesio se usó como un adyuvante de procesamiento, es decir, para lubricar externamente las superficies del punzón y el troquel y por lo tanto estaba presente solo en cantidades pequeñas en los comprimidos. El intervalo de peso para los comprimidos era típicamente ± 5 % del peso del comprimido objetivo. El sistema Ex-lube se inició para garantizar que el lubricante rociara correctamente cuando la prensa de comprimidos funcionara. Los parámetros de tableteo, como profundidad de llenado (mm), posición de precompresión (mm o kN) y posición de compresión principal (mm o kN) se ajustaron en la prensa para producir comprimidos de 4 mg que cumplen con las especificaciones ilustrativas que se detallan a continuación:

Tabla: Parámetros del comprimido

Parámetro	Objetivo	Intervalo
Peso (mg)	100	95-105
Grosor (mm)	2,4	2,0-2,8
Dureza (N)	28	8-48
Friabilidad	NMT 0,6 %	1,0 %
Peso de 10 comprimidos (g)	1,0 g	0,96-1,04

Después de la configuración exitosa, la prensa se ejecutó en "modo automático" hasta su finalización. Durante la ejecución, se tomaron muestras de los comprimidos periódicamente para garantizar que los comprimidos producidos cumplieran con las especificaciones enumeradas anteriormente.

Los comprimidos se prueban en la prueba de desintegración USP <701> y se desintegran en aproximadamente 60 segundos o menos.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de desintegración oral (ODT) que comprende menos de o igual a 20 mg de un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y solvatos y ésteres de los mismos, y al menos un desintegrante, en donde el ODT se desintegra dentro de 60 segundos en fluido de saliva simulada cuando se prueba usando la prueba de desintegración USP <701> y es adecuado para la administración tópica del corticosteroide en el esófago.
2. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ODT se desintegra en 30 segundos.
3. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende, además, un agente adhesivo, en donde el agente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en complejo de sulfato de aluminio y sacarosa, quitosano y derivados de estos, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil celulosa, poliacrilatos reticulados o no reticulados, poliarilatos reticulados, poliacrilatos reticulados o no reticulados ácidos, homopolímeros o copolímeros de ácido poliacrílico, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido metacrílico/copolímero de metilmetacrilato, alquilacrilato/copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de amonometacrilato, homopolímeros o copolímeros de carbómero, gomas de polisacáridos hidrófilos, maltodextrinas, geles de goma de alginato reticulados, polímeros de vinilo policarboxilados, pectinas, goma de xantano, ácido algínico, ácidos alginicos modificados y combinaciones de estos.
4. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el agente adhesivo y el corticosteroide están íntimamente asociados.
5. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el al menos un desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.
6. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende, además, un excipiente seleccionado del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, ciclodextrina y combinaciones de estos.
7. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, que está libre de lubricante.
8. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ODT comprende partículas de fármaco y gránulos de dispersión rápida, en donde las partículas de fármaco comprenden el corticoide y los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un desintegrante y un alcohol de azúcar y/o sacárido, preferentemente en donde las partículas de fármaco tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 400 μm , los gránulos de dispersión rápida tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 300 μm , y el desintegrante y alcohol de azúcar y/o sacárido tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 30 μm ; o en donde el corticoide se dispone sobre la superficie de un excipiente, los gránulos de dispersión rápida tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 300 μm , y el desintegrante y el alcohol de azúcar y/o sacárido tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 30 μm .
9. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el ODT comprende una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende el corticosteroide en combinación con al menos un excipiente.
10. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.
11. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 10, en donde el ODT comprende 0,05-0,3 mg de fluticasona.
12. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el corticosteroide es fluticasona o un solvato o éster del mismo.
13. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 12, en donde el ODT comprende de 0,01 mg a 20 mg, o de 2 mg a 20 mg, de fluticasona.
14. Un ODT como se reivindica en la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal.
15. El ODT para usar de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha afección inflamatoria del tracto gastrointestinal comprende inflamación del esófago, esofagitis eosinofílica o inflamación de la glotis, epiglotis, amígdalas u orofaringe.