

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 951**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013** **PCT/IT2013/000096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14155397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013** **E 13732261 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** **EP 2978403**

54 Título: **Suspensión oral para tratar esofagitis eosinofílica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2020

73 Titular/es:

OCEAN FARMA S.R.L (100.0%)
Via Pier Luigi Nervi 164
04100 Latina , IT

72 Inventor/es:

ANNALORO, RAFFAELE y
SONAGLIA, ACHILLE

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 746 951 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

Suspensión oral para tratar esofagitis eosinofílica

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de un corticosteroide estable, de alta viscosidad, más específicamente budesónida, suspensión para su administración por vía oral para el tratamiento de patologías esofágicas de origen inmune y más específicamente para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, o eosinofilia esofágica, tanto en niños como en adultos.
- 10 **[0002]** La esofagitis eosinofílica es un trastorno reconocido recientemente caracterizado por la acumulación de eosinófilos o granulocitos eosinofílicos, es decir, glóbulos blancos que constituyen uno de los componentes del sistema inmunitario, en el esófago. Los síntomas de la esofagitis eosinofílica con frecuencia imitan a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero las dos enfermedades son bastante diferentes en términos de la histopatología y la respuesta al tratamiento. La esofagitis eosinofílica es una causa cada vez más reconocida de disfagia y posiblemente de acidez estomacal que no responde a las medidas antirreflujo. Se ha estimado que la incidencia anual de esofagitis eosinofílica en niños es del orden de 1:100.000, lo que hace que esta enfermedad se clasifique como una enfermedad rara y que el tratamiento se denomine 'huérfano'.
- 15 **[0003]** Se demostró que una serie de tratamientos eran eficaces para eliminar los síntomas y reducir la eosinofilia esofágica, cada uno con sus propios riesgos y beneficios y facilidad de cumplimiento (es decir, la unión del paciente a la terapia médica). La eliminación de la dieta es segura y ofrece un tratamiento de por vida, pero el cumplimiento puede ser difícil. Los esteroides tópicos ofrecen una alternativa válida. Los pacientes ingieren una formulación oral a base de esteroides, administrando de ese modo un agente antiinflamatorio tópico directamente a la mucosa esofágica. Los corticosteroides inhiben la síntesis y secreción de citoquinas, que se sabe que influyen en el crecimiento, diferenciación y activación de los eosinófilos. Especialmente los niños que no responden a la restricción dietética, o que no pueden tolerar un tratamiento dietético, claramente se pueden beneficiar de los corticosteroides administrados por vía oral. De hecho, se demostró que los esteroides tópicos ingeridos inducen y mantienen niveles bajos de eosinófilos esofágicos.
- 20 **[0004]** La administración de formulaciones orales de budesónida resulta ser particularmente adecuada para tratar la esofagitis eosinofílica debido a su alta actividad local. En comparación con el dipropionato de beclometasona, la potencia tópica de la budesónida de litio es dos veces mayor, y aún mayor en comparación con la prednisona. La budesónida, administrada por vía oral, tiene un metabolismo extenso de primer paso en el hígado con una biodisponibilidad residual de solo un 11 %. La budesónida se elimina con la orina y las heces en forma de sus metabolitos, que están dotados de una actividad corticosteroide muy ligera.
- 25 **[0005]** Recientemente, se informó de un tratamiento de la esofagitis eosinofílica satisfactorio con el uso de una suspensión viscosa oral de budesónida. En este ensayo, los niños menores de diez años recibieron 1 mg/día de una suspensión líquida de budesónida viscosa oral obtenida mezclando, justo antes de su administración, dos Pulmicort Respules de 0,5 mg/2 ml; una suspensión acuosa de budesónida destinada a fines de inhalación para tratar el asma; con 5 gramos de sucralosa. Solo un paciente recibió el doble de esta dosis.
- 30 **[0006]** Una formulación ideal para una suspensión oral es una que prolonga el contacto del principio activo con las membranas mucosas del esófago.
- 35 **[0007]** El documento US 2010/216754 A1 (MALCOLM HILL), publicado el 30 de agosto de 2010, que tiene el título "COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT", desvela una suspensión que contiene budesónida y excipientes que aumentan la viscosidad de la composición. Sin embargo, se dirige al tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y no se puede encontrar ningún fundamento en ella para una formulación que contenga budesónida y excipientes que aumenten la viscosidad que sea adecuada para tratar la esofagitis eosinofílica.
- 40 **[0008]** El documento US 2009/191275 A1 (RANJAN DOHIL), publicado el 30 de julio de 2009, que tiene el título "VISCOUS BUDESONIDE FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT", desvela una suspensión que contiene budesónida y agentes de potenciación de la viscosidad tales como sorbitol, PVP, celulosa microcristalina para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.
- 45 **[0009]** El documento US 2007/020299 A1 (JAMES D. DIPKIN), publicado el 25 de enero de 2007, que tiene el título "INHALANT FORMULATION CONTAINING SULFOALKYL ETHER CYCLODEXTRIN AND CORTICOSTEROID" desvela una composición inhalable que comprende budesónida. La suspensión comprende excipientes tales como citrato sódico, ácido cítrico, EDTA disódico, polisorbato y agua.
- 50 **[0010]** La Solicitud Internacional publicada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes con el número WO 2009/132048 A2, que tiene el título "TREATING EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS", de Meritage Pharma, Inc. en San Diego, California, U.S.A., denominada Documento D1 en lo sucesivo en el presente documento, desvela métodos y composiciones adecuadas para tratar la esofagitis eosinofílica. Más específicamente, D1 desvela métodos que
- 55
- 60
- 65

incluyen la administración oral de un esteroide, tal como budesónida, junto con un agente mucoadherente a un mamífero, de modo que la esofagitis eosinofílica se trata, en los que un agente mucoadherente puede ser cualquier compuesto que prolongue el contacto de otra molécula, tal como un esteroide, a las membranas mucosas, por ejemplo para revestir la superficie del esófago. En D1 se desvelan composiciones que contienen un esteroide y un agente mucoadherente. En D1 también se desvela un sistema de administración que incluye una jeringa que contiene una composición que tiene un esteroide y un agente mucoadherente. El sistema de administración puede contener un tubo que permite al usuario administrar la composición en la parte posterior de la cavidad oral del paciente.

[0011] En D1 se prevé el ácido hialurónico, que, sin embargo, no solo es un excipiente, sino también un principio activo.

[0012] El tubo indicado como una ventaja en D1, en realidad tiene la gran desventaja de que un niño no lo puede administrar por sí mismo y, por lo tanto, es necesario que un adulto experto realice la tarea no fácil de usar el dispositivo de administración sin irritar al paciente. Además, una maniobra tan compleja puede comprometer el cumplimiento, que es un factor extremadamente importante para este tipo de paciente crónico.

[0013] El objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de una suspensión de alta viscosidad antiinflamatoria oral de budesónida estable para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, que consigue penetrar la pared esofágica y alcanza los eosinófilos con una absorción constante, formulada con ingredientes de uso medicinal bien establecido. La suspensión oral se administra fácilmente e incluso se autoadministra, garantizando de ese modo el mejor cumplimiento.

[0014] Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención es la formulación de la reivindicación 1 adjunta.

[0015] La presente invención se entenderá basándose en la siguiente divulgación detallada de formas de formulación y realización, solo dada como materia de ejemplo, absolutamente no como limitación.

[0016] Los posibles agentes espesantes que se tuvieron en cuenta fueron:

- Hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa): esta está presente en la pulverización nasal Aircort™, se usa como agente espesante en preparaciones oftálmicas, pero no en suspensión oral;
- Metilcelulosa: esta se recomienda como agente espesante en formulaciones en suspensión a base de azúcar, pero no se puede usar debido a su incompatibilidad con los parabenos;
- celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa de sodio (Avicel RC-591) ya presente en la suspensión Peridon™, pero es principalmente un agente de suspensión, en lugar de un agente espesante;
- PVP (polivinilpirrolidona): esta se recomienda como agente espesante en suspensiones y soluciones orales.

[0017] El ensayo de placebo para la identificación de la viscosidad óptima comprendió:

- Hipromelosa (ref.: RAYMOND C. ROWE (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, Royal Pharmaceutical Society, Reino Unido, 7ª ed.);
- mezcla de celulosa microcristalina (89 % en peso)/carboximetilcelulosa de sodio (11 % en peso) (disponible en el mercado como Avicel RC-591) (ref.: <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsuspensions.aspx>);
- Polivinilpirrolidona (PVP K90) (ref.: Handbook of Pharmaceutical Excipients cit.).

[0018] Una posible formulación podría comprender una combinación de los excipientes mencionados anteriormente en diversas concentraciones.

[0019] La presente invención contempla una formulación en la que el ácido ascórbico y el xilitol sustituyen al sorbitol:

Formulación (a)

Ingrediente	% en peso-volumen
Budesónida	0,018-0,022
Polisorbato	0,0018-0,0022
Edetato disódico (EDTA)	0,009-0,011
Xilitol	28,62-34,36
Mezcla de celulosa microcristalina (89 % en peso)/carboximetilcelulosa de sodio (11 % en peso (Avicel RC-591)	1,08-1,32
Polivinilpirrolidona PVP K90	9,0-11,0
Sorbato potásico	0,18-0,22
Dihidrato de citrato sódico	0,0045-0,0055
Ácido ascórbico	0,09-0,11
Monohidrato de ácido cítrico	c.s. para pH 4,5

(continuación)

Ingrediente	% en peso-volumen
Agua altamente purificada	c.s. para 100 ml

5 **[0020]** Los lotes piloto de la Formulación (a) se fabricaron en frascos de vidrio de color ámbar de 100 ml y se pusieron en investigación de manera estable de acuerdo con las condiciones recomendadas por ICH. Parece que todas las formulaciones mencionadas anteriormente son estables y adecuadas para investigación clínica.

[0021] Se han desvelado formas específicas para formular y llevar a cabo la presente invención, pero se debe entender que el alcance de la protección de la misma solo está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de una suspensión antiinflamatoria oral de alta viscosidad de budesónida estable, que tiene la composición:

5

Ingrediente	% en peso-volumen
Budesónida	0,018-0,022
Polisorbato	0,0018-0,0022
Edetato disódico (EDTA)	0,009-0,011
Xilitol	28,62-34,36
Formulación (A)	1,08-1,32
Polivinilpirrolidona PVP K90	9,0-11,0
Sorbato potásico	0,18-0,22
Dihidrato de citrato sódico	0,0045-0,0055
Ácido ascórbico	0,09-0,11
Monohidrato de ácido cítrico	c.s. para pH 4,5
Agua altamente purificada	c.s. para 100 ml

adecuada para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, con la formulación (A): mezcla de celulosa microcristalina / carboximetilcelulosa de sodio (Avicel RC-591).