

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 600**

51 Int. Cl.:

A61K 38/095 (2009.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2015 PCT/EP2015/063347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 15734080 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3154516**

54 Título: **Desmopressina estabilizada**

30 Prioridad:

16.06.2014 KR 20140073067

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

01.04.2020

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**LEE, BONG SANG;
PARK, SU-JUN;
HAN, JIYEONG;
KIL, MYEONGCHEOL y
KIM, MIN SEOP**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 751 600 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

Desmopressina estabilizada

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de películas de disgregación oral que comprenden desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo, en donde la desmopresina o sal farmacéuticamente aceptable de las mismas se estabiliza en la composición farmacéutica, a procedimientos para estabilizar la desmopresina o un fármaco sal aceptable de los mismos en una composición farmacéutica en forma de una película que se disgrega por vía oral, y a procedimientos para preparar películas que se disgregan por vía oral que comprenden desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética natural vasopresina.

A diferencia de la vasopresina, la desmopresina no tiene actividad vasopresora, pero solo tiene actividad antidiurética. La actividad antidiurética selectiva se debe a su capacidad de unirse únicamente a los receptores V-2 y no a los receptores V-1. Los receptores V-2 son receptores acoplados a proteínas G presentes en los conductos colectores del riñón y son responsables de la promoción de la reabsorción de agua a través de la estimulación de la producción de AMP cíclico. La desmopresina es eficaz en el tratamiento de diversos trastornos urinarios, como, entre otros, diabetes insípida, incontinencia, enuresis y nocturia, y disfunciones del sistema coagulativo. En particular, la desmopresina es útil en micciones anormales y demasiado frecuentes, particularmente poliuria nocturna (paso de grandes volúmenes de orina por la noche pero cantidades normales durante el día), que es la principal causa de enuresis nocturna primaria (paso involuntario de orina durante el sueño) y nicturia (la queja de que el individuo tiene que despertarse por la noche una o más veces para orinar).

La mayoría de los medicamentos existentes utilizados en el tratamiento de la enuresis nocturna y la poliuria nocturna se toman con agua. Por consiguiente, existe una necesidad continua de más preparaciones farmacéuticas para tratar trastornos urinarios como la enuresis nocturna y la poliuria nocturna, que minimizan la ingesta de agua.

La preparación de medicamentos que evitarán la ingesta de agua, como las preparaciones de película, requiere procedimientos de fabricación que usen temperaturas relativamente altas, en particular durante el secado de la formulación para preparar la película. Esto puede crear inconvenientes para la estabilidad del agente activo desmopresina. Desmopresina 1-desamino-8-D-arginina vasopresina) es un péptido que contiene nueve aminoácidos. Los péptidos generalmente tienden a desnaturalizarse, es decir, pierden su estructura de estado nativo cuando, por ejemplo, se aplican tensiones externas, cuando se ponen en contacto con uno o varios compuestos, como un ácido o base fuerte, una sal inorgánica concentrada o un disolvente orgánico. (por ejemplo, alcohol o cloroformo), o por ejemplo cuando se expone a radiación o calor. Por lo tanto, la desmopresina es vulnerable a la inestabilidad durante y/o después de la preparación del medicamento, debido a su tendencia a la desnaturalización, en particular debido a la desnaturalización térmica.

El documento WO 03/094886 A2 desvela formas bucodispersables estables con desmopresina y gelatina de pescado para el tratamiento de la enuresis nocturna. También se menciona que, en lugar de pescado, se pueden usar polisacáridos de gelatina, tales como dextrano hidrolizado, dextrina y alginatos o almidón modificado. También se dice que pueden estar presentes otros materiales de soporte, por ejemplo, entre otros, gomas, tales como tragacanto, xantano, carragenano y guar.

Por lo tanto, existe una necesidad de una formulación de desmopresina que no requiera ingesta de agua y que sea estable durante el procesamiento, distribución, almacenamiento y conservación, y un procedimiento para la preparación de la misma.

55 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una película que se disgrega por vía oral que comprende un principio activo y un agente estabilizante, en donde el principio activo es desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el agente estabilizante es al menos una goma y en donde el peso la proporción de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.

La presente invención proporciona además el uso de una o más gomas para aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo contra la desnaturalización, como resultado de, por ejemplo, la aplicación de tensiones externas o contacto con uno o varios compuestos como, por ejemplo, un ácido o base fuerte, una sal inorgánica concentrada o

un disolvente orgánico, o exposición a radiación o calor, en donde la relación en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición de acuerdo con la invención, que comprende agregar al menos una goma de mascar a una solución que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo y agua como el único disolvente, extendiendo la solución sobre un soporte y seque la solución para untar para preparar una película de disgregación oral.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una película de disgregación oral que comprende un principio activo y un agente estabilizante, en donde el principio activo es desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el agente estabilizante es al menos una goma y en donde el la relación en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de desmopresina es acetato de desmopresina.

20 Debe entenderse que "goma", como se usa en el presente documento, se refiere a materiales hidrófilos que son polímeros compuestos de heteropolisacáridos con alta viscosidad incluso a baja concentración, y se unen al agua para formar una solución viscosa o un gel. La goma se usa como agente estabilizante para la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Ejemplos no limitativos de "gomas" que se pueden usar en la presente invención son goma de galactomanano (incluyendo goma de acacia, goma de algarrobbilla, goma de tara y goma de guar), goma de carragenano, goma xantana, goma de tragacanto, agar, goma de semilla de membrillo. , goma karaya, goma arábica y goma gellan.

En una realización preferente, la goma es goma xantana.

30 En una realización preferente, la composición no comprende sustancialmente agentes estabilizantes adicionales distintos de la o las gomas. Como se usa en el presente documento, el término "no comprende sustancialmente" significa que la cantidad de agentes estabilizadores adicionales distintos de las gomas es 10 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, y más preferentemente 0.1 % (p/p) o menos basado en el peso total de todos los agentes estabilizantes utilizados. En otras palabras, la al menos una goma constituye al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, o 99.9 % en peso basado en el peso total de todos los agentes estabilizantes utilizados.

La composición farmacéutica puede usarse para tratar o prevenir diversos trastornos urinarios, tales como diabetes insípida, incontinencia, enuresis y nocturia, y disfunciones del sistema coagulativo, en particular enuresis nocturna o poliuria nocturna.

45 Se prevé que la composición farmacéutica proporcione una mayor estabilidad de la desmopresina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables contra la desnaturalización durante la aplicación de tensiones externas, contacto con uno o varios compuestos tales como, entre otros, un ácido o base fuerte, un sal inorgánica concentrada o un disolvente orgánico, o cuando se expone a radiación o calor.

50 Se prevé que la composición farmacéutica proporcione una mayor estabilidad de la desmopresina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables contra la desnaturalización térmica, en particular contra la desnaturalización térmica durante el secado, durante la distribución, durante el almacenamiento y/o la conservación en condiciones normales, es decir, en el contexto de esta aplicación, temperatura ambiente (15-25 ° C) y 60 % de humedad relativa.

55 La presente invención proporciona además el uso de una o más gomas para aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica en forma de una película que se disgrega por vía oral que comprende desmopresina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo contra, por ejemplo, desnaturalización mediante la aplicación de tensiones externas, contacto con uno o varios compuestos tales como, entre otros, un ácido o base fuerte, una sal inorgánica concentrada, un disolvente orgánico o exposición a radiación o calor, en particular contra desnaturalización térmica, más en particular contra la desnaturalización térmica durante el secado a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 minutos o durante al menos 6 semanas de distribución, almacenamiento y/o conservación en condiciones normales, en donde la relación en peso de desmopresina o un producto farmacéuticamente aceptable la sal del mismo y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.

65 La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición de acuerdo con la invención, que comprende agregar al menos una goma de mascar a una solución que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo y agua como el único disolvente,

extendiendo la solución sobre un soporte y secar la solución para untar para preparar una película de disgregación oral.

5 La solución utilizada para la preparación de una película de desmopresina que se disgrega por vía oral de la presente invención contiene agua como único disolvente, lo que restringe el uso de un disolvente orgánico que puede permanecer en un medicamento para administrar a los pacientes y puede causar problemas de seguridad.

10 Generalmente, el uso de agua como único disolvente requiere el secado durante un período prolongado en condiciones de alta temperatura, en comparación con el uso de un disolvente orgánico. Para péptidos como la desmopresina, tales condiciones de alta temperatura y larga duración pueden dar como resultado un deterioro de la estabilidad de la composición debido a la desnaturalización. En la presente invención, este problema se ha superado mediante la adición de al menos una goma de mascar, con lo que también se elimina la necesidad del uso de disolventes orgánicos (tóxicos) en el proceso de producción.

15 En la presente invención, la solución de preparación de una película de disgregación por vía oral, después de haberse extendido sobre un soporte, se seca, preferentemente a una temperatura de 100 °C o menos, 90 °C o menos, 80 °C o menos, preferentemente a aproximadamente 80 °C. Para el secado, se ha comprobado que los períodos de tiempo de 100 minutos o menos, 50 minutos o menos, 30 minutos o menos, 20 minutos o menos, más preferentemente 15 minutos o menos, son apropiados para minimizar el deterioro de la estabilidad de la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En otras realizaciones, la solución de preparación de una película de disgregación oral se seca, preferentemente, a una temperatura de 100 °C o menos durante aproximadamente 30 minutos, a una temperatura de 90 °C o menos durante aproximadamente 30 minutos, a una temperatura de 100 °C o menos durante aproximadamente 15 minutos, a una temperatura de 90 °C o menos durante aproximadamente 15 minutos, a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 minutos o a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 15 minutos para minimizar el deterioro de la estabilidad de la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Además, la presente invención proporciona una película de disgregación oral preparada por el procedimiento mencionado anteriormente. En particular, la presente invención proporciona una película que se disgrega por vía oral, que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo, en la que se usa una goma como agente estabilizante para la desmopresina.

35 En la presente invención, el grosor de la película que se disgrega por vía oral puede ser controlado por una persona con habilidad ordinaria, pero preferentemente se controla que sea de 80 µm o menos para minimizar el tiempo de secado y obtener la estabilidad física de la película.

40 Por lo tanto, la presente invención demuestra que el uso de una o más gomas es específicamente beneficioso para aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo. En otras palabras, la una o más gomas se usan como un agente estabilizante para estabilizar la desmopresina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables contra, por ejemplo, desnaturalización mediante la aplicación de tensiones externas, contacto con uno o varios compuestos como, por ejemplo, un ácido o base fuerte, una sal inorgánica concentrada o un disolvente orgánico, o exposición a, por ejemplo, radiación o calor. En particular, la una o más gomas se usan como agente estabilizante para estabilizar la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma contra la desnaturalización térmica.

50 Debe entenderse que "desnaturalización térmica", como se usa en el presente documento, se refiere a la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se desnaturaliza por calor durante el proceso de fabricación (por ejemplo, durante el secado) de la composición farmacéutica, así como en condiciones de distribución, almacenamiento y conservación. La composición farmacéutica se estabiliza así contra la desnaturalización térmica, por ejemplo, durante el secado a temperaturas de 100 °C o menos, 90 °C o menos, 80 °C o menos durante 100 minutos o menos, 50 minutos o menos, 30 minutos o menos, 20 minutos o menos, o 15 minutos o menos. La composición farmacéutica también se estabiliza contra la desnaturalización térmica durante al menos 6 semanas, al menos 4 semanas, al menos 3 semanas o al menos 2 semanas de distribución, almacenamiento y/o conservación en condiciones normales.

60 En la presente invención, la goma puede estabilizar eficazmente la desmopresina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma mediante el uso de una pequeña cantidad, en comparación con las cantidades de goma(s) cuando se usa como, por ejemplo, agentes espesantes en composiciones farmacéuticas. La relación en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la goma varía de 3:1 a 1:10, lo más preferentemente de 1:1 a 1:2. Cuando la goma se usa en una cantidad menor que el intervalo de la relación en peso, la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no se puede estabilizar suficientemente.

65 Cuando la goma se usa en una cantidad excesiva mayor que el rango de la relación en peso, la viscosidad se vuelve demasiado alta y es difícil obtener fluidez para varios propósitos, particularmente durante el proceso de fabricación.

En la presente invención, preferentemente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente del 0,1 al 0,5 por ciento en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y aproximadamente del 0,05 al 5 por ciento en peso de goma(s). El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica que no sea tóxica y tenga una función efectiva inofensiva para los pacientes, por lo que los efectos secundarios atribuidos a las sales no deterioran la eficacia beneficiosa de la desmopresina. Por ejemplo, para formar dicha sal, se pueden usar ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos como un ácido libre, o sales no tóxicas. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos pueden incluir ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido tartárico. Los ejemplos de los ácidos orgánicos pueden incluir ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico y ácido hidroyódico. Entre estos, se usa, preferentemente, ácido acético. Las sales de adición de ácido pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento convencional, por ejemplo, disolviendo un compuesto en cantidades excesivas de una solución acuosa de ácido, y precipitando la sal resultante en un disolvente orgánico miscible en agua, tales como metanol, etanol, acetona, y acetonitrilo. Los ejemplos de sales no tóxicas pueden incluir sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato de monohidrógeno, fosfato de dihidrógeno, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, acrilato, acrilato, formiato, isobutilato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, benzoato de metilo, benzoato de dinitró, hidroxibenzoato, metoxibenzoato ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobenceno sulfonato, xileno sulfonato, acetato de fenilo, propionato de fenilo, butirato de fenilo, citrato, lactato, beta-hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propano sulfonato naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo, y por lo tanto, puede usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades, síntomas y trastornos que necesitan el efecto farmacológico de la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, enuresis nocturna o poliuria nocturna.

El término "tratamiento" como se usa en este documento se refiere a cualquier acción que mejore o modifique favorablemente enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos mediante la administración de la composición farmacéutica. Además, el término "tratamiento" incluye el significado de "prevención" en general, por lo que el término "prevención" se refiere a cualquier acción que inhiba enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos o suprima su aparición.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se añaden convencionalmente a una composición farmacéutica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, entre otros, aditivos tales como cargas, agentes de ajuste del pH, agentes protectores, agentes absorbentes, diluyentes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, emulsionantes, disgregantes no efervescentes, disgregantes efervescentes, tensioactivos, antioxidantes, agentes humectantes, agentes para enmascarar el sabor, conservantes y/o agentes de suspensión. Si es necesario, se pueden agregar más agentes edulcorantes, sabores, agentes colorantes y/o colores de pigmentos de impresión.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa en el tratamiento de trastornos urinarios tales como la enuresis nocturna, además de la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden usar concomitantemente otros fármacos a menos que se deteriore el objeto de la presente invención. Por ejemplo, al menos un fármaco seleccionado de los ejemplos no limitantes que consisten en hormona antidiurética, tolterodina, tamsulosina, amitriptilina, y una combinación de los mismos se puede usar opcionalmente.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se formula en forma de una película de disolución oral. La expresión "película de disolución oral", "película", "tira" y "película de disgregación oral" se usan indistintamente en el presente documento y deben entenderse que se administran colocándolos en la lengua, debajo de la lengua, en la cavidad oral o en cualquier otra parte sublingual de la mucosa.

La película que se disgrega por vía oral de la presente invención se disuelve en menos de 30 segundos, es decir, cumple los criterios respectivos para dicho tipo de medicación tanto en EE. UU. como en Europa.

De acuerdo con la presente invención, la adición de goma (s) puede estabilizar efectivamente la desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para permitir la formulación en forma de una película, en particular una película de disgregación oral, resolviendo así la necesidad de ingesta de agua, y también permita el secado de la solución de preparación de película en la que se usa agua como único disolvente.

65 EJEMPLOS

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las invenciones como se reivindica.

Ejemplo de preparación

5

Preparación de una formulación de película que comprende desmopresina como principio activo

Se preparó una formulación de película que tiene una mayor estabilidad frente a la desnaturalización de la desmopresina como sigue:

10

Se añadieron una goma, así como otros excipientes (como se especifica en la naturaleza y las cantidades a continuación en los Ejemplos) al agua y se agitó para su disolución y dispersión, seguido de homogeneización usando un homogeneizador (Ultra Turrax T-25, IKA, 5000 rpm). A esto, se añadió acetato de desmopresina y se disolvió, seguido de homogeneización nuevamente usando el mismo homogeneizador. La solución de preparación de película resultante se desgasificó en condiciones de vacío y se revistió sobre una película de tereftalato de polietileno (PET). La película se secó (bajo las condiciones que se especifican a continuación en los Ejemplos) para obtener una formulación de película que contiene desmopresina que tiene un espesor de 80 µmetro.

15

Pruebas analíticas

20

Las pruebas analíticas utilizadas en los siguientes ejemplos se basan en <Acetato de desmopresina, USP 35> y se describen con detalle de la siguiente manera:

Impurezas totales (ejemplos 1, 2, 3) y ensayo (ejemplo 1)

25

Solución de prueba - Ejemplos 1, 2, 3

Se colocó una película preparada de acuerdo con el Ejemplo de preparación, equivalente a 1 mg de acetato de desmopresina, en un matraz de 10 ml de volumen. Se mezcló con la fase móvil como se enumera para las condiciones de HPLC a continuación hasta que la solución alcanzó la marca de 10 ml. La solución se puso en un tubo de centrifuga y luego se centrifugó durante 20 minutos. La solución se filtró con un filtro de 0,2 µm (politetrafluoroetileno hidrófilo (PTFE)). La finalización de estos pasos dio como resultado la solución de prueba (0,1 mg/ml).

30

35

Solución excipiente - Ejemplos 2, 3

La cantidad de cada excipiente (HPC, TiO₂, gomas) en la película utilizada para la preparación de la solución de prueba se puso en un matraz de 10 ml de volumen. La fase móvil como se enumera para las condiciones de HPLC a continuación se vertió en el matraz hasta que la solución alcanzó la marca de 10 ml. La solución se puso en el tubo de centrifuga y luego se centrifugó durante 20 minutos. La solución se filtró con un filtro de 0,2 µm (PTFE hidrófilo). La finalización de estos pasos dio como resultado la solución del excipiente. Esta solución se usó para la identificación de picos que se originan a partir de excipientes que podrían aparecer en los cromatogramas. Estos picos deben distinguirse de los picos del principio activo y las impurezas que se originan de la desnaturalización del mismo.

40

45

Blanco - Ejemplos 1, 2, 3

La fase móvil sola se usa como una solución de prueba en blanco para identificar las características de la misma para distinguirla de otros picos en los cromatogramas.

50

Solución patrón- para análisis de ensayo - Ejemplo 1

Se tomaron 20 mg de acetato de desmopresina con precisión y se colocaron en un matraz de 200 ml con fase móvil. La solución se sometió a ultrasonidos y, a continuación, se agitó para su disolución (0,1 mg/ml).

55

Cálculo de ensayo e impurezas totales

1. Ensayo

60

$$\text{Ensayo (\%)} = \frac{At}{As} \times \frac{Cs}{Ct} \times P$$

At: Respuesta de área de desmopresina en la solución de muestra de prueba

As: Respuesta de área de desmopresina en solución de muestra estándar

Ct: concentración de desmopresina de la solución de muestra de prueba

ES 2 751 600 T3

Cs: concentración de desmopresina de la solución de muestra estándar
P: pureza del estándar de acetato de desmopresina (%)

2. Impurezas Totales

5

Impurezas totales = Suma de impurezas individuales

$$\text{Impureza (\%)} = \frac{\text{Individual } A_i}{A_t} \times 100$$

10

Ai: área de respuesta de impurezas en la solución de muestra de prueba
At: Respuesta de área de desmopresina en la solución de muestra de prueba

*Los picos de la solución en blanco y la solución de excipiente se excluyeron del cálculo de la respuesta de área de la impureza.

15

Condiciones de HPLC

20

- Detector: UV (220 nm)
- Columna: ODS (L1), 250 x 4,6 mm, 5 µm

(Kromasil 100-5-C18, 250 x 4,6 mm)

25

- Horno de columna: 30 ° C
- Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.
- Volumen de inyección: 100 µl
- Fase móvil
- Tampón*: acetonitrilo (78:22)
- Tiempo de ejecución: 50 min.

30

*Solución tampón: 3,4 g de fosfato de potasio monobásico y 2,0 g de ácido 1-heptanosulfónico de sodio se disolvieron en 1000 ml de agua. El pH se ajustó a 4,50 ± 0,05 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio, según sea necesario y se pasó a través de un filtro que tenía una porosidad de 0,45 µm.

35

LOD (Ejemplos 1,2)

40

Se analizaron 0,5 g de la película preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo de preparación del siguiente modo:

- Se secó una botella de vidrio en una cámara de 105 °C durante 1 hora y luego se enfrió durante 30 minutos en el desecador (temperatura ambiente).

45

- Se pesó la botella de vidrio enfriada del desecador. La muestra de película se rodó o dobló y luego, sin demora indebida, se colocó en una botella de vidrio en posición de pie. La botella de vidrio con la muestra se pesó con precisión.

50

- La botella de vidrio con la muestra de película se incubó en la cámara de 105 °C durante 4 horas.

- Después de 4 horas, la botella de vidrio se enfrió durante 30 minutos en el desecador (temperatura ambiente).

- La botella de vidrio enfriada se pesó sin demora indebida.

55

- Para calcular el valor de LOD, el peso reducido de la muestra de película se dividió por el peso de la primera muestra de película.

Ejemplo 1

60

Determinación de las condiciones para el secado de la película.

ES 2 751 600 T3

Las soluciones de preparación de película se prepararon por el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo de preparación, con los componentes y las cantidades que se proporcionan en la Tabla 1. Las soluciones de preparación de película resultantes se desgasificaron en condiciones de vacío y se revistieron sobre una película de PET. Las películas se secaron en diferentes condiciones de secado (temperatura, velocidad de movimiento, velocidad de flujo de aire) (véase la tabla 2).

Tabla 1

Composición	Cantidad (%)
Acetato de desmopresina	0,25
Goma xantana	0,25
Dióxido de titanio	10,00
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	89,50
Agua	c.c

Tabla 2

n.º de prueba	Condición de secado		Tiempo de retención en secadora (min)	Zona dentro de la cámara de secado			
				1	2	3	4
1	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	10,0	80	80	85	90
	0,8	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1400	1700
2	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	10,0	80	80	85	100
	0,8	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1400	1700
3	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	10,0	80	80	100	100
	0,8	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1400	1700
4	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	13,2	80	80	100	100
	0,6	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1400	1700
5	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	10,0	80	80	100	110
	0,8	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1200	1700
6	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	13,2	80	80	110	110
	0,6	Caudal de aire (RPM)		1000	1200	1200	1700
7	Velocidad (m/min)	Temperatura (° C)	13,2	80	80	100	100
	0,6	Caudal de aire (RPM)		1200	1400	1600	1700

RPM: revoluciones por minuto

- 5 Las muestras de película muestreadas (300 mm X 300 mm) en cada conjunto de condiciones de secado (Tabla 2) se envasaron en papel de aluminio multicapa y se sellaron. Después de 6 horas, se llevaron a cabo las pruebas: ensayo, Pérdida por desecación(LOD) e impurezas totales, para cada muestra. El ensayo (%) determina la cantidad de desmopresina mantenida después del secado de la película. Las impurezas totales (%) determinan la cantidad de impurezas de la desmopresina medida después del secado de la película. La Pérdida por desecación(%) es el valor para medir la cantidad de materias volátiles (en particular, agua) en una película después de que la película se seque. Por ejemplo, el LOD de 8.5 (%) de la muestra de prueba no. 1 en la Tabla 3 indica que la pérdida de peso es del 8,5 % de la película. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 3.
- 10

Tabla 3

N.º de prueba	Tiempo de retención en una secadora (min.)	Mínimo máximo. temperatura (° C)	Ensayo(%)	LOD (%)	Impurezas totales (%)	Resultado
<u>1</u>	<u>10,0</u>	<u>80/90</u>	<u>99,5</u>	8,5	0,61	<u>Bueno</u>
<u>2</u>	<u>10,0</u>	<u>80/100</u>	<u>97,8</u>	7,9	0,73	<u>Bueno</u>
<u>3</u>	<u>10,0</u>	<u>80/100</u>	<u>100,0</u>	8,0	0,77	<u>Bueno</u>
<u>4</u>	<u>13,2</u>	<u>80/100</u>	<u>102,4</u>	8,1	0,74	<u>Bueno</u>
5	10,0	80/110	95,6	8,2	0,75	Pobre
6	13,2	80/110	86,0	6,4	1,04	Pobre
<u>7</u>	<u>13,2</u>	<u>80/100</u>	<u>99,2</u>	6,9	0,67	<u>Bueno</u>

5 El resultado general se consideró "Bueno" cuando los resultados de las tres pruebas cumplieron con los siguientes criterios: Ensayo: 97.0 - 103.0 %; LOD no más de (NMT) 10 %; Impurezas totales: NMT 1.0 %. Cuando al menos uno de los resultados de la prueba no cumplió con el criterio respectivo, se consideró que el resultado general era "Malo".

10 Las pruebas N.º 1 a 4 y 7 cumplieron las tres condiciones.

15 En las pruebas n.º 5 y 6, el valor de LOD fue inferior al 10.0 %. Además, las Impurezas Totales (%) tampoco fueron inferiores al 1.0 % en la Prueba No. 6 sino inferiores al 1.0 % en la Prueba No. 5. Sin embargo, en las Pruebas Nos. 5 y 6, el valor del Ensayo estuvo fuera del rango de 97.0 % a 103.0 %, de modo que el resultado general para las Pruebas N.º 5 y 6 fue "Malo".

A partir de los resultados anteriores, se concluyó que las películas de acetato de desmopresina no pueden mantener la estabilidad si se secan a la temperatura más alta de 110 °C durante 10 minutos o más.

20 Ejemplo 2

El efecto estabilizador de las encías

25 La película se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación con los componentes y las cantidades que figuran en la Tabla 4. La película se secó a 80 °C durante 30 minutos.

30

35

40

45

50

Tabla 4

Composición (%)		Ejemplo								
		control	1	2	3	4	5	6	7	8
Acetato de desmopresina		0,25								
Goma de xantana		-	0,025	0,050	0,083	0,250	0,500	2,500	7,500	12,500
Dióxido de titanio		10,0								
Hidroxipropilcelulosa (HPC)		C.S.								
Agua		C.S.								
Total (como sólido)		hasta 100,0 %								
Viscosidad de la solución		3.000 - 4.000 cp	7.000 - 8.000 cp	8.000 - 9.000 cp	> 10.000 cp					
Pérdida por desecación(%)		4,9	4,2	5,0	4,3	5,2	4,7	4,5	5,1	5,3
Impurezas totales (%)	Antes de secar	≤ 0,3								
	Inicial (después del secado)	≤ 0,7	≤ 0,7	≤ 0,7	≤ 0,6	≤ 0,4	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3
	2 semanas después del secado (condiciones aceleradas)	≤ 1,5	≤ 1,0	≤ 0,8	≤ 0,8	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3
	4 semanas después del secado (condiciones aceleradas)	≥ 3,0	≤ 1,4	≤ 1,0	≤ 0,9	≤ 0,6	≤ 0,6	≤ 0,4	≤ 0,3	≤ 0,3
1 cp = 1 mPa.s										

5 La viscosidad de la solución se midió usando un viscosímetro Brookfield. Los resultados de las mediciones de estabilidad se muestran como Impurezas Totales (%). Las impurezas totales (%) determinan la cantidad total de impurezas de desmopresina medida después de 2 a 4 semanas en condiciones aceleradas (40 ± 2 °C, humedad relativa 75 ± 5 %).

10 La desviación estándar de los valores de LOD fue de ± 0.5 % y no hubo diferencias significativas entre los grupos de prueba.

15 Como resultado, como se puede ver en la Tabla 4, la goma, en este ejemplo goma xantana, como estabilizador, resultó en una reducción significativa de las impurezas totales en condiciones de almacenamiento acelerado, así como inmediatamente después del secado de la película, en comparación con un producto idéntico. composición sin ningún tipo de goma (control), en todo el rango de relación en peso de acetato de desmopresina a goma de mascar de 10: 1 a 1:50. La mejora más fuerte en la estabilidad para cantidades muy pequeñas de goma añadida (columnas 1 a 4) se observó para una relación en peso de 1: 1, mientras que la mejora en la estabilidad para la adición adicional de goma (columnas 5 a 8) también existía.

20 Ejemplo 3

El efecto estabilizador de diferentes tipos de goma (s)

25 La película se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación, con los componentes y las cantidades que figuran en la Tabla 5. La película se secó a 80 °C durante 30 minutos.

30

Tabla 5

Ingredientes		%	Ingredientes		%	
5	Acetato de desmopresina	0,25	Acetato de desmopresina	0,25		
	TiO ₂	10	TiO ₂	10		
	HPC	89,5	HPC	77,26		
10	Gomas	0,25	Gomas	12,49		
	Goma xantana				Goma xantana	
	Goma arábica				Goma arábica	
	Agar				Agar	
	Carragenina		Carragenina			
15	Agua	Hasta 100	Agua	Hasta 100		
	Peso total seco	100	Peso total seco	100		

20 Los resultados de las medidas de estabilidad se muestran como Impurezas Totales (%) (ver Tabla 6). Impurezas totales (%) determina la cantidad total de impurezas de desmopresina medida después del secado de la película ('Inicial' en la Tabla 6) y después de 2 a 4 semanas en condiciones aceleradas (40 ± 2 °C, Humedad relativa 75 ± 5 %).

25 De los resultados de la prueba en la Tabla 6, se puede ver que cualquier tipo de goma añadida mostró un efecto estabilizador significativo en comparación con una composición sin goma añadida (control de columna). En caso de que se usara una alta concentración de goma (relación en peso de acetato de desmopresina (API) a goma de 1:50), se mostró un excelente efecto estabilizador, independientemente del tipo de goma. Sin embargo, en caso de que se usara una baja concentración de goma (relación en peso de 1: 1), la goma xantana mostró el efecto estabilizador más destacado.

30

Tabla 6

API:	Control	1:1				1:50			
estabilizante	No añadido	Goma xantana	Goma arábica	Agar	Carragenina	Goma xantana	Goma arábica	Agar	Carragenina
Antes de secar	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3
Inicial (después del secado)	≤0,7	≤0,3	≤0,4	≤0,4	≤0,4	≤0,3	≤0,3	≤0,3	≤0,3
2 semanas después del secado (condiciones aceleradas)	≤2,0	≤0,5	≤0,7	≤1,0	≤0,8	≤0,3	≤0,3	≤0,4	≤0,4
4 semanas después del secado (condiciones aceleradas)	≥3,0	≤0,6	≤2,0	≤2,0	≤2,0	≤0,3	≤0,5	≤0,6	≤0,5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica en forma de una película de disgregación oral que comprende un principio activo y un agente estabilizante en el que el principio activo es desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el agente estabilizante es al menos una goma y en donde la relación en peso de desmopresina o un sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o prevención de enuresis nocturna o poliuria nocturna.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, que se estabiliza contra la desnaturalización.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que se estabiliza contra la desnaturalización térmica.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que se estabiliza contra la desnaturalización térmica durante el secado.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que se estabiliza contra la desnaturalización térmica durante la distribución, almacenamiento y/o conservación en condiciones normales.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es acetato de desmopresina.
- 40 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la goma es goma xantana.
- 45 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la o las gomas varía de 1: 1 a 1: 2.
- 50 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende aproximadamente 0,1 a 0,5 por ciento en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y aproximadamente 0.05 a 5 por ciento en peso de goma(s).
- 55 11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la película que se disgrega por vía oral tiene un grosor de 80 µm o menos.
- 60 12. Uso de una o más gomas para aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica en forma de una película que se disgrega por vía oral que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo contra la desnaturalización, en el que la relación en peso de desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la o las gomas varía de 3:1 a 1:10.
- 65 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica se estabiliza contra la desnaturalización térmica.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la composición farmacéutica se estabiliza contra la desnaturalización térmica durante el secado a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 minutos o durante al menos 6 semanas de distribución, almacenamiento y/o conservación en condiciones normales.
15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende agregar al menos una goma de mascar a una solución que comprende desmopresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo y agua como el único disolvente, esparcir la solución sobre un soporte y secar la solución para untar para preparar una película de disgregación oral.
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el secado se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C o menos.
17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el secado se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C.