



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 440**

51 Int. Cl.:
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04767690 .3**
96 Fecha de presentación : **16.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1646373**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica bucodispersable de un compuesto antirombótico.**

30 Prioridad: **18.07.2003 FR 03 08780**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier**
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Wuthrich, Patrick;**
Rolland, Hervé y
Julien, Marc

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 314 440 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

Composición farmacéutica bucodispersable de un compuesto antitrombótico.

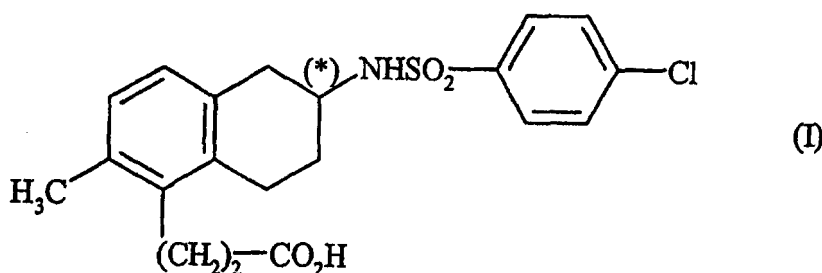
5 La presente invención tiene por objeto una forma farmacéutica bucodispersable sólida para la administración vía oral o bucal de un compuesto antitrombótico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Este compuesto antitrombótico, denominado en lo que sigue compuesto A, descrito en la patente EP 648741, es el compuesto de fórmula (I):

10

15

20



25

El compuesto A puede ser administrado vía oral en forma de comprimidos para tragar con medio vaso de agua.

Las dosis del compuesto A utilizadas vía oral o parenteral para obtener el efecto terapéutico en general oscilan entre 10 mg y 30 mg por toma, una a varias veces al día, en forma de un comprimido de liberación inmediata.

30 Muchas personas tienen dificultades para tragar los comprimidos convencionales, a menudo de tamaño nada despreciable. Los problemas relacionados con la toma de medicamentos (ahogo, sofoco por obstrucción de la garganta) a menudo son el origen de una mala aceptación de las posologías, incluso de que se suspenda el tratamiento.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten no sólo remediar los inconvenientes conocidos de la forma comprimida para tragar, sino también proporcionar un servicio médico superior que, en particular, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes.

40 La composición farmacéutica bucodispersable del compuesto A presenta la ventaja de proporcionar rápidamente porcentajes plasmáticos elevados de principio activo. Permite además, gracias a una rápida disgregación, limitar la variabilidad de absorción, que puede ser causada por diferentes factores.

La composición farmacéutica bucodispersable según la invención presenta la particularidad de no necesitar ni agua ni masticación en el transcurso de su administración. Se disgrega muy rápidamente en la boca, preferentemente en menos de tres minutos y en particular en menos de un minuto.

45 En el estado de la técnica anterior se describen numerosas formas de disolución rápida. En general, las tecnologías descritas anteriormente tienen en común la utilización de un agente disgregante tal como Kollidon®CL (polivinilpirrolidona reticulada), EXPLOTAB® (fécula carboximetilada), AC DISOL® (carboximetilcelulosa sódica reticulada).

50 Este agente disgregante es indispensable en la formulación de comprimidos bucodispersables y debe ser utilizado junto con un excipiente de compresión directa. Las dificultades encontradas para la fabricación de tales comprimidos residen en el hecho de que es muy difícil obtener comprimidos que presenten características físicas constantes y reproducibles y compatibles con las necesidades de manipulación de los comprimidos típicos.

55 En efecto, las mezclas clásicamente utilizadas conducen a comprimidos de dureza muy elevada, totalmente inadaptada para una disgregación rápida en la cavidad bucal.

60 Se pueden obtener otras formas bucodispersables utilizando una liofilización, que conduce a la obtención de formas sólidas muy porosas denominadas "liofilizados orales". Estas formas necesitan de la aplicación de un procedimiento industrial muy específico, complicado y largo de realizar, que proporciona una forma medicamentosa con un alto precio de coste.

65 La presente invención permite remediar estos inconvenientes. Ésta se refiere a una forma sólida bucodispersable del compuesto A, eventualmente en forma de isómero óptico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contiene un excipiente simple, de origen natural, que permite la disgregación rápida, presentando un sabor neutro y una textura agradable. Este excipiente juega el papel a la vez de ligante y de disgregante. Permite obtener una formulación simple del compuesto A con una excelente capacidad para la compresión directa, conduciendo a comprimidos de baja friabilidad y de dureza compatible con las técnicas de manipulación habituales.

ES 2 314 440 T3

Más en particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida bucodispersable del compuesto A, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque contiene:

- El compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
- y gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados.

Preferentemente el compuesto A presenta la configuración absoluta (R).

Preferentemente, el compuesto A se presenta en forma de sal de sodio.

La composición según la invención también puede contener, por motivos de fabricación, uno o varios lubricantes y un agente de fluidez y, por razones de enmascarado del sabor o de amargor, los aromas y edulcorantes habitualmente utilizados.

Para mejorar el enmascaramiento del amargor del compuesto A, éste podrá eventualmente asociarse con excipientes tales como ciclodextrinas, o podrá revestirse con excipientes mediante la utilización de tecnologías conocidas por el experto en la materia, por ejemplo revestimiento en lecho de aire fluidizado, atomización, coacervación, "prilling", congelación por pulverización.

La invención tiene igualmente por objeto la utilización de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas bucodispersables del compuesto A.

Por el término "bucodispersable" se entienden composiciones farmacéuticas sólidas que se deslíen en la cavidad bucal en menos de 3 minutos, y preferentemente en menos de un minuto.

Dichos gránulos contenidos en las composiciones farmacéuticas sólidas según la invención se corresponden con las composiciones descritas en la solicitud de patente EP 00/402159.8. Estos gránulos se caracterizan por una estructura esférica y comprimibilidad ventajosa y se comercializan bajo la denominación STARLAC®.

Son conocidas las propiedades disgregantes de dichos gránulos en comprimidos que se colocan en volúmenes de líquido importantes, bajo agitación. Es particularmente sorprendente que tales gránulos utilizados para la fabricación de formas bucodispersables puedan dar resultados particularmente satisfactorios en lo referente a su disgregación en la boca, y esto por dos motivos.

El primero se basa en el hecho de que los excipientes menos solubles en agua son los más apropiados para la formulación de comprimidos bucodispersables (la solubilización, que produce un aumento de la viscosidad del agua, es un freno a su penetración en los comprimidos). Ahora bien, dichos gránulos comprenden una fracción importante de lactosa, muy soluble en agua. Además, el almidón contenido en tales gránulos no es un agente "super disgregante" tal como se ha utilizado y descrito en las formas bucodispersables de la técnica anterior.

El segundo se basa en el hecho de que las propiedades disgregantes de un excipiente (utilizado en un comprimido) evaluadas en agua por los métodos convencionales no son extrapolables al comportamiento del mismo comprimido *in vivo*, en la saliva. En efecto, la velocidad de disgregación en agua se mide (según la Farmacopea Europea) en una cantidad de agua suficientemente importante como para no llegar a la saturación en términos de solubilización, mientras que *in vivo*, por el bajo volumen de saliva, los excipientes se encuentran en saturación. Además, la agitación a la cual son sometidos los comprimidos en el ensayo usual no refleja la disgregación en la boca. La Firma solicitante ha comprobado así en ensayos comparativos que algunos excipientes conocidos por ser buenos disgregantes no estaban adaptados para la preparación de formas bucodispersables. Por el contrario, algunos excipientes que se disgregan medianamente en agua pueden presentar propiedades ventajosas *in vivo*.

Así, la firma solicitante ha encontrado que los citados gránulos sorprendentemente conferirían a los comprimidos una muy buena capacidad para disgregarse en la boca, y ello para una amplia gama de durezas de comprimidos, manteniendo una friabilidad baja, lo cual es particularmente destacable. En efecto, la mayor parte de las formas bucodispersables de la técnica anterior que se deslíen rápidamente en la boca son muy desmenuzables, lo cual se traduce en la necesidad de utilizar un acondicionamiento específico y en riesgos de disgregación del comprimido cuando es manipulado y extraído de su embalaje.

Resulta particularmente destacable que los criterios de bucodispersabilidad y de baja friabilidad anteriormente mencionados sean respetados en un amplio rango de dureza de los comprimidos, es decir para comprimidos que presentan una dureza comprendida entre 15 y 30 Newton.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan preferentemente porque contienen, con relación al peso total del comprimido,

- de un 2,5% a un 20% en peso del compuesto A o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente de un 5% a un 10%,
- de un 75% a un 95% en peso de STARLAC®.

ES 2 314 440 T3

Estas composiciones contendrán eventualmente de un 0,1% a un 3% en peso de agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, preferentemente de un 0,5% a un 1,5% y de un 0,1% a un 3% en peso de un agente de fluidez, tal como sílice coloidal, preferentemente de un 0,5% a un 1,5%.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Los comprimidos bucodispersables se han obtenido con el isómero (R) del compuesto A en forma de sal de sodio.

Ejemplo 1

10

Formulación: Comprimido terminado con 100 mg

15

Constituyentes	Cantidad (mg)
Compuesto A, sal sódica	10*
Starlac®	88,25
Estearato de magnesio	1
Sílice coloidal anhidra	0,25
Aspartamo	0,25
Acesulfame K	0,25

20

25

30

* expresado en compuesto A, forma base

35

Ejemplo 2

Formulación: Comprimido terminado con 300 mg

40

Constituyentes	Cantidad (mg)
Compuesto A, sal sódica	30*
Starlac®	264,75
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidra	0,75
Aspartamo	0,75
Acesulfame K	0,75

45

50

55

60

* expresado en compuesto A, forma base

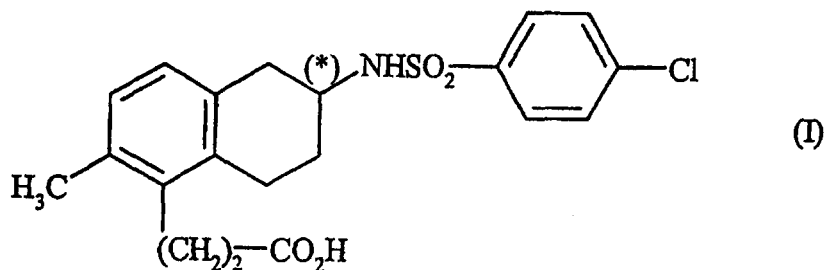
Los comprimidos se prepararon mediante mezclado de los constituyentes, seguido de compresión directa. La dureza de los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 son aproximadamente iguales a 15 Newton y 30 Newton respectivamente.

65

Con el fin de evaluar el tiempo de disgregación en la boca, los comprimidos bucodispersables del compuesto A descritos en los Ejemplos 1 y 2 se colocaron en la boca. En estos ensayos, se demostró que, para cada una de las formulaciones sometidas a ensayo, el tiempo de disgregación en la boca era inferior a 1 minuto.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida bucodispersable del compuesto A de fórmula (I), eventualmente en forma de isómero óptico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



caracterizada porque comprende:

- el compuesto A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el compuesto A se encuentra bajo la forma de un isómero óptico de configuración (R).

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque comprende, con relación al peso total de la composición:

- de un 2,5% a un 20% en peso de compuesto A, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- de un 75% a un 95% en peso de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, **caracterizada** porque comprende de un 5% a un 10% en peso de compuesto A, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el compuesto A se encuentra bajo la forma de una sal de sodio.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque también comprende uno o varios aromas y edulcorantes.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque también comprende uno o varios lubricantes y un agente de fluidez.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque se presenta en forma de comprimido.

9. Comprimido según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se obtiene por compresión directa.

10. Comprimido según la reivindicación 9, **caracterizado** porque su dureza está comprendida entre 15 y 30 Newton.

11. Utilización de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados en la fabricación de composiciones sólidas bucodispersables del compuesto A que se deshacen en la boca en menos de tres minutos y preferentemente en menos de un minuto, para la obtención de un medicamento destinado a la administración oral o bucal.

12. Composición farmacéutica sólida bucodispersable del compuesto A, según la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su utilización como medicamento antitrombótico.