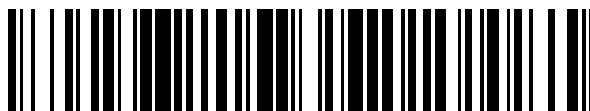


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 679**

51 Int. Cl.:

A61P 11/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2017** **E 17020599 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021** **EP 3505153**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende acetilcisteína sin metilparabeno ni propilparabeno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2021

73 Titular/es:

ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)
Orhangazi Mah. Tunc Cad. No:3
34500 Esenyurt/Istanbul, TR

72 Inventor/es:

SARIKAYA, ALI OSMAN;
TANRIVER, KORAY;
KUMAR, UDAYA DUDE;
AKDEMIR, EMINE y
KAYAR, GUL GONUL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 877 679 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

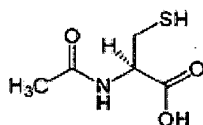
Composición farmacéutica que comprende acetilcisteína sin metilparabeno ni propilparabeno

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a la obtención de una composición farmacéutica mejorada en cuanto a estabilidad y olor que comprende acetilcisteína y excipientes farmacéuticamente aceptables que está libre de metilparabeno y propilparabeno.

Antecedentes de la invención

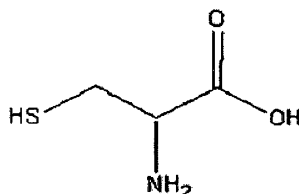
La acetilcisteína es un derivado N-acetilo de la L-cisteína. Su nombre químico es ácido (R)-2-acetamido-3-sulfanil propiónico y su estructura química se muestra en la Fórmula 1.

**Fórmula 1**

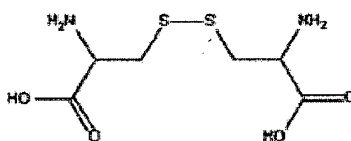
La estructura del grupo sulfhidrilo tiene un efecto mucolítico sobre las secreciones mucoides y mucopurulentas debido a su capacidad para romper los enlaces disulfuro en la glicoproteína.

También se utiliza como tratamiento para la tos porque facilita la eliminación de la mucosidad al reducir la acumulación de esputo acumulado en las vías respiratorias. Esto hace que la acetilcisteína sea útil para disminuir el moco denso anormal al romper los enlaces disulfuro en pacientes con fibrosis quística.

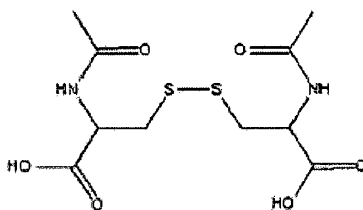
Las impurezas de la N-acetilcisteína que se especifican en la Farmacopea Europea son:



L-cisteína

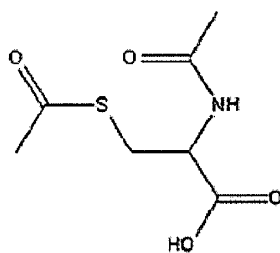
Fórmula 2

L-cistina

Fórmula 3

N,N'-diacetil-L-cistina

Fórmula 4



N,S-diacetil-L-cisteína

Fórmula 5

5 El documento TR 2007/03131 se refiere a formas de dosificación que comprenden de 900 mg a 1200 mg de N-acetilcisteína.

El documento GB 2192789 describe composiciones farmacéuticas que comprenden gránulos efervescentes solubles en agua. Se mezclan acetilcisteína, aspartamo, sorbitol y naranja como edulcorante.

10 El documento EP 0340662 describe una composición farmacéutica sólida soluble en agua que comprende acetilcisteína, xilitol, sacarina sódica dihidratada, betacaroteno y edulcorantes.

Como se indicó anteriormente distintas estrategias de formulación para acetilcisteína han sido mejoradas. Esto se debe al hecho de que la acetilcisteína es una molécula inestable y la composición farmacéutica tiende a degradarse incluso en el momento de la preparación. Además de la formación de algunas impurezas en la etapa de almacenamiento, se observan problemas como la formación de compuestos malolientes que contienen azufre como el H₂S. Estos problemas de estabilidad limitan la formulación de acetilcisteína. Especialmente el mal olor hace que los

15 pacientes abandonen el tratamiento y no se logre una recuperación completa.

Además, los parabenos son uno de los conservantes más utilizados en medicamentos. Sin embargo, un número creciente de formulaciones tiende a no utilizar parabenos debido a posibles problemas de seguridad. Aunque no está probado, se cree que los parabenos imitan al osterogeno y están relacionados con el cáncer de mama. Por tanto, se

20 está comenzando a mejorar formulaciones alternativas sin parabenos.

Otro problema encontrado en la producción de fármacos es la disminución de la fluidez y la observación de aglomeración durante el llenado.

La presente invención se refiere a la obtención de una composición farmacéutica mejorada en cuanto a estabilidad y olor que comprende acetilcisteína y excipientes farmacéuticamente aceptables que está libre de metilparabeno y propilparabeno que resuelve los problemas técnicos antes mencionados.

25

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la obtención de una composición farmacéutica mejorada en cuanto a estabilidad y olor que comprende acetilcisteína y excipientes farmacéuticamente aceptables que no tiene metilparabeno ni propilparabeno.

30 La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención puede ser en gránulos, comprimidos (núcleo, recubiertos con película, efervescentes, que se desintegran por vía oral, solubles en agua), cápsulas, sobres, pastillas, jarabes, suspensiones, disoluciones y disoluciones y no se limita a los mismos. Preferiblemente, está en forma de gránulos.

35 Otra objeción de la invención es obtener un producto con estabilidad y olor mejorados mediante mezclado en seco sin ningún proceso.

Otra objeción de la invención es proporcionar una disminución de la aglomeración y un aumento de la fluidez.

Otra objeción de la invención es obtener una formulación de enmascaramiento de modo que no se sienta el sabor y olor desagradables de la acetilcisteína cuando está tanto en gránulos como reconstituida.

40 En una realización preferida de la invención, el tamaño medio de partículas (d₅₀) de acetilcisteína está entre 1 µm y 100 µm, preferiblemente entre 50 µm y 85 µm. El valor de d₉₀ está entre 1 µm y 200 µm, preferiblemente entre 1 µm y 185 µm. El tamaño de las partículas se puede determinar mediante dispersión de luz láser (difracción láser) con el instrumento Mastersizer 2000. El término "tamaño de partículas d₉₀" utilizado aquí se refiere al tamaño de partículas del 90 % de las partículas en volumen y el término "tamaño de partículas d₅₀" se refiere al tamaño de las partículas que tienen el 50 de las partículas en volumen.

Otra objeción de la invención es obtener una formulación sin metilparabeno ni propilparabeno diferente a los productos existentes en el mercado.

En una realización preferida de la invención, se usa ácido benzoico en forma micronizada. Por tanto, se proporciona una distribución homogénea de gránulos en la formulación. Además, aunque el ácido benzoico es ligeramente soluble en agua fría y en medio ácido, los inventores obtuvieron un producto con estabilidad y olor mejorados que se formula utilizando ácido benzoico micronizado con EDTA sódico y que es una disolución homogénea a pH bajo cuando se reconstituye.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica se puede seleccionar entre las formas de dosificación oral sólida de comprimido, gránulo, sobre y cápsula. Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación granulada.

El término "estabilidad" utilizado en este documento se refiere a la estabilidad que se sigue a diferentes temperaturas y humedades relativas (HR) (25 °C 60 % HR, 30 °C 65 % HR, 40 °C 75 % HR) y / o estabilidad en uso (días 1^º y 12^º). Como el producto se administra reconstituido, la estabilidad en uso es importante en términos de sabor, olor y comodidad para el paciente.

El término "parabeno" se refiere a metilparabeno y propilparabeno.

En una realización preferida de la invención, los excipientes comprenden agente quelante, conservante antimicrobiano, colorante, edulcorante y aromatizante y no se limita a los mismos.

En una realización preferida de la invención, el agente quelante puede ser al menos uno seleccionado entre edetato disódico, ácido pentético, ácido cítrico monohidratado, edetato cálcico disódico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, maltol, edetato trisódico o mezclas de los mismos y no se limita a los mismos. Preferiblemente, es edetato de disodio. El edetato de disodio también se puede llamar EDTA disódico, EDTA disódico.

Se probó la misma cantidad de excipientes con diferentes concentraciones de EDTA disódico para la presente invención y se determinó la cantidad óptima de EDTA disódico en términos de estabilidad en uso. La Tabla 1 resume los ensayos. El ensayo D1 comprende 0,005 % de EDTA disódico por peso del peso total de la composición farmacéutica, D2 comprende 0,025 % de EDTA disódico por peso del peso total de la composición farmacéutica y D3 comprende 0,05 % de EDTA disódico por peso del peso total de la composición farmacéutica.

Tabla 1 - Estabilidad en uso que resulta a diferentes concentraciones de edetato de disodio.

Impurezas	D1	D2	D3
Imp A *	No detectado	No detectado	No detectado
Imp B *	0.605	0.390	0.38
Imp C *	0.348	0.180	0.170
Imp D *	0.547	0.460	0.420
Impureza totalmente desconocida	No detectado	No detectado	No detectado
* Imp A (L-cistina): 3,3'-disulfanodiilbis [ácido (2R)-2-aminopropanoico], Imp B (L-cisteína): ácido (2R)-2-amino-3-sulfanilpropanoico Imp C (N,N'-diacetil-1-cistina): (2R, 2'R)-3,3'-disulfanodiilbis[ácido 2-(acetilamino) propanoico] Imp D (N, S-diacetil-l-cisteína): ácido (2R)-2-(acetilamino)-3-(acetilsulfanil) propanoico			

Como resultado de los datos obtenidos de la Tabla 1, se determinó que el EDTA disódico debería ser 0.01 % a 0.1 % en peso, preferiblemente 0.025 % a 0.05 % en peso del peso total de la composición farmacéutica en la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención, el edulcorante puede ser al menos uno seleccionado de sacarosa, sucralosa, aspartamo, sacarina, acesulfamo K, ciclamatos, glucosa, fructosa, lactosa y otros azúcares, xilitol, eritritol, sorbitol, manitol y otros azúcares alcohólicos o mezclas de los mismos y no se limita a ellos.

Preferiblemente, es sacarosa. La composición comprende de 10 % a 90 %, preferiblemente de 60 % a 90 % de edulcorante en peso del peso total de la composición farmacéutica de la presente invención.

5 En una realización preferida de la presente invención, el aromatizante puede ser al menos uno seleccionado de aromas de frutas tales como naranja, plátano, fresa, cereza, limón, mentol, menta, canela y aromatizantes de los mismos o mezclas de los mismos y no se limita a ellos. Preferiblemente, es de sabor a naranja.

En una realización preferida de la presente invención, el colorante puede ser al menos uno seleccionado entre carotenoide, dióxido de titanio, óxido de hierro, tartrazina, riboflavina, azul brillante, antocianinas o mezclas de los mismos y no se limita a ellos. Preferiblemente, es un carotenoide, más preferiblemente, beta-caroteno.

10 En una realización preferida de la presente invención, el agente antimicrobiano puede ser al menos uno seleccionado de ácido benzoico, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, acetato de calcio, cresol, cloruro de cetilpiridinio o mezclas de los mismos y no se limita a ellos. Preferiblemente, es ácido benzoico.

La Tabla-2 a continuación muestra los resultados de la estabilidad en uso de formulaciones que comprenden parabeno y ácido benzoico. D4 representa un producto que comprende parabenos y D5 representa un producto que comprende ácido benzoico.

15 **Tabla 2** - Estabilidad en uso de formulaciones que comprenden parabeno y ácido benzoico.

Impurezas	D4	D5
Imp A *	No detectado	No detectado
Imp B *	0.64	0.43
Imp C *	0.48	0.24
Imp D *	0.45	0.36
Impureza totalmente desconocida	0.02	0.07

Se observa que el producto que comprende ácido benzoico es más estable que el producto que comprende parabenos.

20 Preferiblemente, se usa ácido benzoico micronizado en la presente invención en el que el tamaño medio de partículas (d50) del mismo está entre 1 μm y 20 μm , preferiblemente entre 10 μm y 20 μm . El valor d90 está entre 10 μm y 50 μm , preferiblemente entre 30 μm y 50 μm .

En una realización de la presente invención, la composición comprende acetilcisteína, ácido benzoico micronizado, EDTA disódico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en el que el tamaño medio de partículas (d50) de ácido benzoico y acetilcisteína está entre 1 μm y 20 μm y entre 1 μm y 100 μm , respectivamente, y comprende de 0,01 % a 0,1 % de EDTA disódico en peso.

25 En una realización de la presente invención, el edulcorante se usa en porciones durante la preparación de la composición. Por tanto, un método para preparar una composición farmacéutica de la presente invención comprende las siguientes etapas:

a) tamizar una porción de edulcorante;

30 b) tamizar ácido benzoico micronizado y acetato disódico por separado, añadirlos al edulcorante de la etapa (a) y mezclar y volver a tamizar y mezclar;

c) tamizar otra porción de edulcorante y agregar a la mezcla de la etapa (b);

d) tamizar acetilcisteína y otra porción del edulcorante y agregar a la mezcla de la etapa (c);

e) tamizar el resto del edulcorante y agregar a la mezcla de la etapa (d) y mezclar;

f) llevar la mezcla final a la forma de dosificación deseada.

35 En este método, el proceso de tamizado se lleva a cabo utilizando un tamiz de entre 0,5 mm y 1,2 mm.

En una realización preferida de la presente invención, un método para preparar una composición farmacéutica granulada que comprende ácido benzoico que tiene un tamaño medio de partículas de 1 μm a 20 μm , acetilcisteína que tiene un tamaño medio de partículas de 1 μm a 100 μm y 0,01 % a 0,1 % de EDTA disódico. en peso del peso total de la composición comprende las siguientes etapas:

- 5 a) tamizar una porción de edulcorante;
- b) tamizar ácido benzoico micronizado y acetato disódico por separado, añadirlos al edulcorante de la etapa (a) y mezclar y volver a tamizar y mezclar;
- c) tamizar otra porción de edulcorante y agregarlo a la mezcla de la etapa (b);
- d) tamizar acetilcisteína y otra porción del edulcorante y agregar a la mezcla del paso (c);
- 10 e) tamizar el resto del edulcorante y agregar a la mezcla de la etapa (d) y mezclar;
- f) llenar.

La presente invención se define adicionalmente haciendo referencia al siguiente ejemplo.

Ejemplo:

Ingrediente	%
	(g/40 g)
Acetilcisteína	10 % - 11 %
Sacarosa	80 % - 90 %
Ácido benzoico (micronizado)	0.1 % - 0.2 %
Beta-caroteno	0.0025 % - 0.1 %
Sabor a naranja	2.5 % - 5 %
Edetato disódico	0.05 %
Peso del granulado	100

15 **Método de producción:**

- a) tamizar la mitad de la sacarosa;
- b) tamizar ácido benzoico micronizado, acetato disódico, beta-caroteno y aroma de naranja por separado, añadirlos a la sacarosa de la etapa (a) y mezclar y volver a tamizar y mezclar;
- c) tamizar una porción del resto de sacarosa y agregar a la mezcla de la etapa (b);
- 20 d) tamizar acetilcisteína y otra porción del resto de sacarosa y agregar a la mezcla de la etapa (c);
- e) tamizar el resto de la sacarosa y agregar a la mezcla de la etapa (d) y mezclar;
- f) llenar.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica mejorada en cuanto a estabilidad y olor que comprende acetilcisteína que comprende ácido benzoico micronizado, EDTA disódico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y no comprende metilparabeno ni propilparabeno.
- 5 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tamaño medio de partículas (d50) de acetilcisteína está entre 1 μm - 100 μm , preferiblemente 50 μm - 85 μm .
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tamaño de partículas (d90) de acetilcisteína está entre 1 μm -200 μm , preferiblemente 1 μm - 185 μm .
- 10 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un agente quelante, un conservante antimicrobiano, un colorante, un edulcorante y un aromatizante.
5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 4, en la que el agente quelante es EDTA disódico.
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende de 0,01 % a 0,1 % de EDTA disódico en peso del peso total de la composición.