

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 127**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2019** **PCT/EP2019/066022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019** **WO19243337**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2019** **E 19732946 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024** **EP 3806821**

54 Título: **Composiciones orales que comprenden succinato sódico de metilprednisolona**

30 Prioridad:

18.06.2018 GR 20180100264

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

73 Titular/es:

LABOMED PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.
(100.0%)

Ioannou Metaxa 84
19441 Koropi, Attica, GR

72 Inventor/es:

PANAGIOTOPOULOS, TSAMPIKOS DIMITRIOS y
TZIALA, SOULTANA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 980 127 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

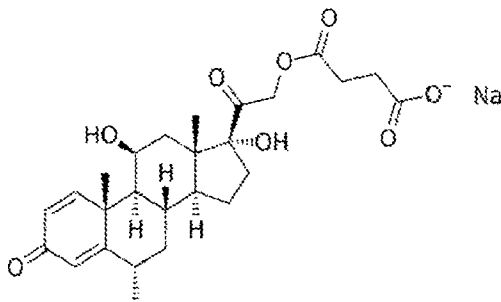
Composiciones orales que comprenden succinato sódico de metilprednisolona

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral, que comprende succinato sódico de metilprednisolona, y a un procedimiento para fabricar la misma.

Antecedentes de la invención

- 10 La metilprednisolona fue descrita por primera vez en el documento US4587236. La metilprednisolona en forma de succinato sódico de metilprednisolona es un potente corticosteroide sintético. Su potencia antiinflamatoria es mayor que la prednisolona en la relación de 5 a 4. Tiene sólo propiedades mineralocorticoides mínimas y tiene menos tendencia que la prednisolona a inducir la retención de sodio y agua. Influye en el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas y purinas, el equilibrio electrolítico y acuoso, y las capacidades funcionales del sistema cardiovascular, el riñón, el músculo esquelético, el sistema nervioso y otros órganos y tejidos. Ejerce un efecto supresor sobre la respuesta inmune. El succinato sódico de metilprednisolona puede usarse en afecciones en las que se requiere un efecto glucocorticoide intenso y rápido.
- 15 El nombre químico para el succinato sódico de metilprednisolona es preña-1,4-dieno-3,20diona,21-(3-carboxi-1-oxopropoxi)-11,17-dihidroxi-6-metil-sal monosódica, (6 α , 11 β). La fórmula estructural del succinato sódico de metilprednisolona se representa a continuación:



- 20 El succinato sódico de metilprednisolona se presenta como un sólido blanco, o casi blanco, higroscópico inodoro, amorfo. La metilprednisolona y sus derivados según, por ejemplo, el documento CN102293755 son sustancias muy inestables, especialmente en presencia de humedad.

Actualmente, el succinato sódico de metilprednisolona se formula sólo como un polvo estéril cargado en viales para uso parenteral. El polvo que se introduce en los viales se produce mediante liofilización (lio-filización) y debe disolverse en agua para inyección antes de que pueda inyectarse.

- 25 Un ejemplo de polvo para inyección disponible comercialmente es "Solu-Medrone™ 40, 125, 500, 1000, 2000 mg de polvo para disolución para inyección/infusión" que es comercializado por Pfizer en varios países europeos. Cada vial contiene 40 mg, 125 mg, 500 mg o 1000 mg de metilprednisolona (como succinato sódico de metilprednisolona). Este producto contiene también como excipientes hidróxido de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato e hidrogenofosfato de disodio anhidro. La presentación de 40 mg también contiene lactosa.
- 30 Solu-Medrone™ liofilizado en polvo se prepara mediante un procedimiento, que comprende suspensión de 21-hemisuccinato de metilprednisolona en disolución tampón de fosfato, conversión en la sal sódica mediante adición lenta de hidróxido sódico o bicarbonato sódico hasta que se disuelven esencialmente todos los sólidos, adición de lactosa, si está presente, y finalmente liofilización de la disolución resultante.
- 35 El documento CN200610076703.8 describe que, especialmente cuando se formulan disoluciones de succinato sódico de metilprednisolona a dosis bajas, el ingrediente activo se hidroliza fácilmente y se considera necesaria la adición de lactosa como estabilizante para inhibir la hidrólisis.

- El documento CN103371979 describe un polvo liofilizado de succinato sódico de metilprednisolona para disolución para inyección, que se prepara disolviendo los ingredientes en un disolvente, y después liofilización, caracterizado por el hecho de que el disolvente es agua para inyección que contiene etanol, y los ingredientes de la fórmula se disuelven en el disolvente. El líquido resultante contiene 5-10% en volumen de etanol.
- 40

El documento CN1850089 describe un procedimiento para preparar polvo liofilizado de succinato sódico de metilprednisolona para disolución para inyección como sigue: succinato de metilprednisolona, excipientes alcalinos, disolución tampón de pH y agentes estabilizantes, tales como dextrano de bajo peso molecular, manitol, lactosa, glucosa, maltosa y otros sacáridos, poloxámeros, cloruros y ciclodextrinas, se mezclan y disuelven en agua para

inyecciones. Después de la filtración, se envasan en viales y se liofilizan.

Además, el succinato sódico de metilprednisolona es una sustancia muy amarga con un sabor desagradable. Esta es la razón principal de que se ha administrado por vía oral solo en casos limitados. Por ejemplo, Hayball et al. [Hayball, P. J., et al., "High dose oral methylprednisolone in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics and clinical response", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992. 42(1): p. 85-82] administraron un polvo de 1000 mg disponible comercialmente para inyección de succinato sódico de metilprednisolona tanto por vía parenteral como por vía oral en ocasiones separadas, a ocho pacientes ancianos con artritis reumatoide activa. En otro caso, la base de datos Micromedex® menciona que el polvo disponible comercialmente para formulaciones de inyección de succinato sódico de metilprednisolona puede administrarse por vía oral después de disolverlo en 200 mililitros de zumo de naranja (<http://langhos.hopto.org:8051/DID2/drug%20database%20pharmacy/micromedex/methylpred.htm>). El mismo método de administración se ha usado en el pasado en investigación científica [Bin Saif, G.A., "Oral mega pulse methylprednisolone in alopecia universalis", *Saudi Med. J.*, 2006. 27(5): p. 717-20. & Bin Saif, G.A., et al., "Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata", *Saudi Med. J.*, 2012. 33(3): p. 284-91].

Como el succinato sódico de metilprednisolona es de muy mal sabor, una disolución preparada a partir de los productos de inyección actualmente comercializados, es decir, una disolución reconstituida a partir del polvo de succinato sódico de metilprednisolona para disolución para inyección tiene el inconveniente de un sabor amargo persistente y, de este modo, un mal cumplimiento por parte del paciente.

De este modo, como medio para garantizar un cumplimiento avanzado del paciente, el desarrollo de una composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral que comprende succinato sódico de metilprednisolona con características organolépticas avanzadas de la disolución reconstituida es definitivamente una necesidad existente.

El documento WO 2011/101734 describe polvo seco de sabor enmascarado para composiciones en suspensión que comprenden metilprednisolona o sus sales/derivados. Según dicho documento, la capacidad mejorada de enmascarar el sabor de las composiciones se logra granulando, revistiendo, complejando con resina de intercambio iónico insoluble en agua, formando complejo de inclusión del ingrediente activo con ciclodextrina o formando dispersiones sólidas antes de mezclar el ingrediente activo con otros aditivos o excipientes insolubles en agua.

También es un reto formular polvos para disoluciones de succinato sódico de metilprednisolona aceptables en lugar de suspensiones incluso cuando se usan agentes enmascaradores del sabor solubles en agua. En estos casos, la técnica anterior indica que son necesarias altas concentraciones de agentes enmascaradores del sabor para enmascarar el mal sabor del succinato sódico de metilprednisolona. Pero se ha demostrado que tales cantidades elevadas causan un efecto negativo sobre la solubilidad, dando como resultado la formación de suspensiones o coloides, con la presencia de partículas visibles que se vuelven evidentes tras la reconstitución.

Adicionalmente, existen muchas dificultades de procesamiento en la preparación de composiciones en polvo de succinato sódico de metilprednisolona, dado que se sabe que el succinato sódico de metilprednisolona es higroscópico, tiene un flujo deficiente y tendencia a formar tortas, que afectan adversamente a su fabricación en formas de dosificación sólidas cuando se usan técnicas convencionales tales como mezclado en seco. El documento CN1850089, por ejemplo, indica que cuando se prepara succinato sódico de metilprednisolona mediante envasado aséptico, el principio activo absorbe humedad fácilmente. En este caso, el entorno de producción debe controlarse estrictamente, y el coste de producción se vuelve alto. Tales características de fabricación deficientes, que afectan adversamente a la uniformidad de la forma de dosificación, también pueden afectar a la disolución del fármaco y a su biodisponibilidad.

La presente invención aborda los problemas del conocimiento de la técnica anterior proporcionando ventajosamente una composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral que comprende succinato sódico de metilprednisolona con características avanzadas tales como fluidez, uniformidad y estabilidad fisicoquímica. La presente invención también proporciona una disolución oral, después de disolver el polvo típicamente con agua, con características organolépticas avanzadas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas en forma de polvo para disolución oral que comprende succinato sódico de metilprednisolona y métodos para fabricar tales composiciones.

Ventajosamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estable, no aglutinante, en forma de polvo para disolución oral que comprende succinato sódico de metilprednisolona. Además, la presente invención proporciona una disolución farmacéutica oral, después de disolver el polvo típicamente con agua, que muestra un sabor y un regusto excepcionales.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la presente invención comprende una mezcla de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende una mezcla de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua, seleccionados del grupo que consiste en un diluyente (carga), un edulcorante y un lubricante, y opcionalmente, un agente aromatizante, un agente tamponante y/o alcalinizante, un agente antimicrobiano, un antioxidante, un aglutinante, un deslizante y un colorante.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende una mezcla de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y un diluyente, que es manitol, lactosa o sorbitol, un edulcorante, que es sucralosa o sacarina sódica y un lubricante, que es benzoato sódico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método eficiente, rentable y robusto para preparar una composición farmacéutica estable, no aglutinante, de succinato sódico de metilprednisolona en forma de polvo para disolución oral.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral que comprende succinato sódico de metilprednisolona y métodos para fabricar tales composiciones.

La expresión "succinato sódico de metilprednisolona liofilizado" quiere decir succinato sódico de metilprednisolona en forma liofilizada, que no contiene ningún excipiente farmacéutico excepto, posiblemente, agentes tamponantes y/o alcalinizantes.

La expresión "succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado" quiere decir succinato sódico de metilprednisolona en forma liofilizada mezclado con agentes tamponantes y/o alcalinizantes antes de la liofilización. El succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado puede prepararse, por ejemplo, a partir de succinato sódico de metilprednisolona o a partir de hemisuccinato de metilprednisolona con la ayuda de hidróxido sódico o carbonato sódico.

Los agentes tamponantes y/o alcalinizantes incluyen, pero no se limitan a, disolución de amoníaco, citrato de sodio, citrato de potasio, acetato de sodio, lactato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato e hidrogenofosfato de disodio, fosfato de calcio, fosfato de calcio carbonatado, carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, trolamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o mezclas de los mismos.

La liofilización, técnicamente conocida como liofilización o criodesecación, es un procedimiento de deshidratación que se usa típicamente para conservar un material perecedero. La liofilización funciona congelando el material y luego reduciendo la presión circundante para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente de la fase sólida a la fase gaseosa.

El término "no aglutinante" usado aquí quiere decir que el polvo no se aglutina ni se apelmaza durante la fabricación, es decir, cuando se mezcla con excipientes. Tampoco se aglutina o se apelmaza durante el almacenamiento, incluso en condiciones relativamente húmedas, p. ej., una humedad relativa de aproximadamente el 75% o mayor y cuando se almacena durante períodos relativamente largos, tales como alrededor de 3 meses o más e incluso a temperaturas elevadas de alrededor de 40°C o más, o en cualquier combinación de dichos parámetros de humedad, tiempo y temperatura. De este modo, el polvo según la presente invención permanecerá fluido y no apelmazado durante las condiciones típicas de almacenamiento y uso.

El caudal del polvo se analiza según la USP (Capítulo 1174). Se vierten 100 g de polvo en un orificio y se mide el tiempo necesario para que toda la muestra fluya por el orificio usando un cronómetro.

La relación de Hausner del polvo se calcula a partir de la relación de densidad compactada a densidad aparente según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) (Sección 2.9.36).

El ángulo de reposo del polvo se ensaya según la Ph. Eur. (Sección 2.9.36) usando aparatos estándar.

Tal como se usa en toda la presente descripción y reivindicaciones, las expresiones "soluble en agua" o "excipiente soluble en agua" se refieren a excipientes, que, según la definición correspondiente de la Farmacopea de los Estados Unidos, se caracterizan al menos como solubles, concretamente, muy solubles, libremente solubles o solubles, y por lo tanto se requiere una cantidad de agua inferior a 30 partes para cada parte de los ingredientes para su disolución.

Tal como se usa en toda la presente descripción y las reivindicaciones, la expresión "impurezas totales" se refiere a la suma de todas las impurezas de succinato sódico de metilprednisolona, excepto prednisolona 17-succinato de metilprednisolona.

Como se usa en toda la presente descripción y reivindicaciones, los términos "%", "% en peso/peso (p/p)" cuando se refieren al principio activo o principios inactivos (excipientes), quieren decir los miligramos de principio activo o inactivo por 100 mg de la composición.

Se sabe en la técnica anterior que el succinato sódico de metilprednisolona tiene un sabor particularmente amargo mientras que al mismo tiempo es una sustancia muy inestable, especialmente en presencia de humedad. Además, el succinato sódico de metilprednisolona tiene un flujo deficiente.

5 Se describe aquí el hallazgo inesperado de que las mezclas de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado con excipientes farmacéuticamente aceptables proporcionan composiciones de succinato sódico de metilprednisolona en forma de polvo con características de fabricación y estabilidad fisicoquímica óptimas.

10 El término "mezcla" se refiere a composiciones en las que el succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado se mezcla en seco con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, una "mezcla" según la presente invención no incluye una composición en la que los excipientes (excepto los excipientes tamponantes y/o alcalinizantes) se combinan con succinato sódico de metilprednisolona antes de la liofilización.

De manera importante, se ha encontrado que muchas dificultades de procesamiento tales como flujo deficiente, y tendencia a absorber humedad y formación de tortas, que son prominentes cuando el succinato de metilprednisolona sódico no se prepara por liofilización, se superan mezclando en seco succinato sódico de metilprednisolona liofilizado con excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Más específicamente, la composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende una mezcla de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y al menos uno o más excipientes solubles en agua.

20 Las composiciones farmacéuticas en forma de polvo para disolución oral según la invención comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en diluyentes (cargas), edulcorantes y lubricantes y, opcionalmente, agentes saborizantes, agentes tamponantes y/o alcalinizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, deslizantes y colorantes. Un excipiente puede servir para múltiples funciones, por ejemplo, tanto carga como edulcorante.

El diluyente se selecciona de lactosa, manitol, o. La concentración total de diluyente usada en las composiciones en polvo de la presente invención está en el intervalo de 60% a 70%.

25 El edulcorante se selecciona de sacarina sódica o sucralosa. La concentración total de edulcorante usada en las composiciones en polvo de la presente invención es de 0.2% a 4%.

El lubricante es benzoato sódico. La concentración total de lubricante usada en las composiciones en polvo de la presente invención es de 1.5% a 5%.

30 Los agentes saborizantes apropiados incluyen cualquiera de los muchos agentes saborizantes naturales o artificiales no tóxicos conocidos en la técnica. En particular, los agentes saborizantes usados pueden incluir uno o más de una variedad de sabores a fruta naturales o artificiales, incluyendo sabor a naranja, limón, lima, arándano, cereza, manzana, bayas, piña, plátano, uva, fresa, sandía y kiwi, entre otros. Alternativamente, o además, los agentes saborizantes pueden incluir uno o más saborizantes naturales o artificiales de vainilla, chocolate, mantequilla de cacahuete, pistacho, miel y caramelo, entre otros. Las formas sólidas, tales como formas secadas por pulverización de 35 saborizantes, son particularmente útiles en las composiciones en polvo descritas aquí. La concentración total de agente saborizantes puede depender de varios factores que incluyen el efecto organoléptico deseado. Un agente saborizantes es un ingrediente opcional en las composiciones en polvo descritas aquí pero, cuando se usa, estará presente generalmente en una concentración total de 0.05% a 5%.

40 Los ejemplos de aglutinantes son hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, dextrosa, xilitol, polivinilpirrolidona, sacarosa, sorbitol, polietilenglicol y similares. Un aglutinante es un ingrediente opcional en las composiciones en polvo descritas aquí, pero, cuando se usa, estará presente generalmente en una concentración total de 0.05% a 0.5%.

45 Los conservantes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a benzoato sódico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico y sus sales, alcohol bencílico o mezclas de los mismos. Un conservante antimicrobiano es un ingrediente opcional en las composiciones en polvo descritas aquí, pero, cuando se usa, estará presente generalmente en una concentración total de 0.05% a 0.15%.

Los antioxidantes que pueden usarse en la presente invención comprenden, entre otros, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido ascórbico, metabisulfito de sodio y galato de propilo y cualquier combinación de los mismos. Un antioxidante es un ingrediente opcional en las composiciones en polvo descritas aquí, pero, cuando se usa, estará presente generalmente en una concentración total de 0.005% a 0.25%.

50 Los colorantes (agentes colorantes) incluyen, por ejemplo, el óxido de hierro amarillo, el óxido de hierro rojo y otros agentes colorantes usados en la tecnología farmacéutica. Un colorante es un ingrediente opcional en las composiciones en polvo descritas aquí, pero, cuando se usa, estará presente generalmente en una concentración total de 0.005% a 0.15% p/p.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende uno o más

excipientes farmacéuticos solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, edulcorantes y lubricantes.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y un diluyente, que es manitol, lactosa o sorbitol, un edulcorante, que es sucralosa o sacarina sódica y un lubricante, que es benzoato sódico.

En una realización preferida, la composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral según la invención comprende succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado, y de 60% a 70% de un diluyente, que es manitol, lactosa o sorbitol, de 0.2 a 4% de un edulcorante, que es sucralosa o sacarina sódica y de 1.5 a 5% de un lubricante, que es benzoato sódico.

El succinato sódico de metilprednisolona liofilizado en las composiciones de la presente invención se tampona, es decir, se mezcla con un agente tamponante y/o alcalinizante antes de la liofilización.

La composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral de la presente invención comprende preferiblemente de 5% a 40% de succinato sódico de metilprednisolona, más preferiblemente comprende de 10% a 35% de succinato sódico de metilprednisolona, lo más preferiblemente comprende de 20% al 30% de succinato sódico de metilprednisolona.

Los excipientes usados en la composición en polvo de la presente invención pueden estar en diferentes formas tales como polvo (amorfo o cristalino), escamas, gránulos o pelets. Los excipientes no están liofilizados.

Se prefiere usar excipientes que tengan ciertas distribuciones de tamaño de partícula. Preferiblemente, el tamaño medio de partícula de los excipientes usados puede variar de 10 micrómetros a 500 micrómetros. Los tamaños de partícula de 10-250 micrómetros son más preferidos, los tamaños de partícula de 20-150 micrómetros son incluso más preferidos y los tamaños de partícula de 30-100 micrómetros son los más preferidos. El término "micrómetro" significa "micrómetro". Mezclando succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado con excipientes que tienen una distribución de tamaño estrecha, las dosificaciones unitarias muestran variación de peso reducida, así como contenido uniforme del principio activo. Tales unidades de dosificación facilitan el control de la velocidad de liberación y su consistencia en la preparación de disoluciones de liberación inmediata.

La reducción del tamaño de partícula de los excipientes puede conseguirse usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, tamizando y/o moliendo.

También se prefiere usar excipientes que tengan cierto contenido de humedad. El contenido de humedad se mide según la Ph. Eur. (Párrafo 2.2.32 - pérdida al secar). Se coloca una cantidad predeterminada de polvo en una botella de pesaje previamente pesada. El polvo se seca en un horno a $105 \pm 2^\circ\text{C}$ hasta una masa constante. A continuación, se calcula la pérdida de masa (% m/m).

Preferiblemente, el contenido de humedad de los excipientes usados en las composiciones debe ser menor de 5%, más preferiblemente menor de 2.5%, y lo más preferiblemente menor de 1.0%.

Preferiblemente, el contenido de humedad del polvo para la disolución oral según la invención debe ser menor de 6%, más preferiblemente menor de 3%, y lo más preferiblemente menor de 1%.

La composición en forma de polvo para disolución oral de la invención supera las dificultades que surgen de la administración parenteral de composiciones de la técnica anterior que comprenden succinato sódico de metilprednisolona. Por ejemplo, la forma de dosificación oral según la invención no necesita ser administrada por personal entrenado y requiere menos tiempo para ser administrada que los polvos comerciales para inyección. Además, en comparación con la administración parenteral, que requiere una adherencia estricta a los procedimientos asépticos, y es inevitable algún dolor en la inyección, el polvo para la disolución oral según la presente invención proporciona una accesibilidad mejorada a los niños y a los ancianos y un aumento del cumplimiento del paciente con la medicación.

El polvo de succinato sódico de metilprednisolona para disolución oral según la presente invención puede suministrarse, por ejemplo, en botellas, paquetes o bolsitas de dosificación unitaria, o viales que, tras disolución, proporcionan una dosificación unitaria de succinato sódico de metilprednisolona.

La disolución del polvo de la presente invención requiere la adición de un disolvente adecuado, que puede ser un medio acuoso, preferiblemente agua. Por ejemplo, se puede usar agua del grifo hervida y luego enfriada, agua destilada, agua mineral o agua del grifo directamente.

La composición farmacéutica en forma de polvo de succinato sódico de metilprednisolona para disolución oral según la presente invención también puede suministrarse en un vial con émbolo y tapón rasgable. Esta forma de dosificación de succinato sódico de metilprednisolona comprende un vial de tapón de dispensación y dosis única. El tapón de dispensación incluye dos taponos, un tapón de depósito que almacena líquido (en algunos diseños) o polvo y tapón de rasgado. El vial de dosis única contiene un líquido, que está preparado especialmente para disolver el contenido

del tapón de depósito. Esta forma de dosificación permite que el succinato sódico de metilprednisolona permanezca estable hasta el momento de su uso. La forma de dosificación, en este caso, se usa retirando el tapón de rasgado, luego presionando (empujando) el émbolo dentro del vial agitando bien y luego bebiendo toda la disolución resultante o diluyéndola en otro líquido. El émbolo en este diseño tiene dos funciones, primero: como un tapón de depósito para conservar el polvo de succinato de sodio de metilprednisolona en el mismo, segundo: una herramienta para empujar el polvo dentro del vial a través del tapón de rasgado.

El polvo para disolución oral de la presente invención comprende preferiblemente, por unidad de dosificación, de 26.5 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 20 mg de metilprednisolona a 3978.0 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 3000 mg de metilprednisolona.

El polvo para disolución oral de la presente invención comprende preferiblemente, por unidad de dosificación, de 53.0 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 40 mg de metilprednisolona a 2652.0 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 2000 mg de metilprednisolona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una composición en polvo de succinato sódico de metilprednisolona estable, no aglutinante, que comprende las etapas de

- a) obtener succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado,
- b) obtener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua, opcionalmente, reducir su tamaño de partícula por tamizado y/o molienda,
- c) mezclar en seco el succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado de la etapa a) y el uno o más excipientes de la etapa b).

Preferiblemente, la pérdida al secar el(los) excipiente(s) se mide justo antes de la mezcla final del(de los) excipiente(s) con el polvo liofilizado tamponado de succinato sódico de metilprednisolona.

Opcionalmente, también se pueden añadir agentes tamponantes/alcalinizantes durante la mezcla en seco en la etapa c).

Los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención proporciona avances significativos sobre las técnicas conocidas en la técnica para preparar polvos farmacéuticos adecuados para disoluciones orales, ya que se proporciona un método alternativo eficiente, rentable y robusto para preparar composiciones en polvo de succinato sódico de metilprednisolona estables, sin aglomeración. Los expertos en la técnica también apreciarán que el polvo para disolución oral de la presente invención puede prepararse usando un equipo de fabricación habitual.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes muestran la influencia de la composición propuesta según la invención sobre la fluidez y la estabilidad físico-química del polvo de succinato sódico de metilprednisolona y la palatabilidad de la solución.

Ejemplo 1

Se fabricaron seis composiciones en polvo basadas en mezclas en polvo.

Las composiciones en polvo se prepararon como sigue:

Todos los excipientes se dimensionaron y se cribaron a través de un tamiz BSS n.º 100 (150 micrómetros). Se mezclaron gránulos liofilizados de succinato sódico de metilprednisolona (Ensayos I, II y III) o de succinato sódico de metilprednisolona (Ensayos I', II' y III') en un mezclador adecuado con los excipientes de la Tabla 1. Se midió la pérdida en el secado de todos los excipientes usados y se encontró que era inferior al 0.5%.

El succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado se preparó como sigue:

Se suspendió 21-hemisuccinato de metilprednisolona en tampón de fosfato 0.08 M, pH = 7.5. La conversión en la sal de sodio se llevó a cabo mediante la adición lenta de hidróxido de sodio al 10% hasta que se disolvieron esencialmente todos los sólidos. El pH final fue de 7.5 a 7.7. Las disoluciones se filtraron estérilmente y se cargaron en viales de vidrio de 20 ml. La liofilización se llevó a cabo colocando viales en el estante de liofilización, congelando a -50°C durante 4-6 horas, seguido de secado primario a una temperatura de estante de 10°C y una presión de cámara de 100 micrómetros de Hg durante 24 horas. El secado secundario se llevó a cabo durante aproximadamente 24 horas a una temperatura de almacenamiento de 30°C y una presión de cámara de 100 micrómetros de Hg. Los viales se taparon a vacío completo.

Tabla 1

	Ensayo I y I'	Ensayo II y II'	Ensayo III y III'
Ingrediente activo	mg		
Succinato sódico de metilprednisolona*	132.6	132.6	1326
Excipientes	mg		
Lactosa monohidrato	-	141.15	1411.5
Polvo de sorbitol	141.15	-	-
Manitol	200	200	2000
Sacarina sódica	0.75	0.75	7.5
Sabor a naranja	0.5	0.5	5.0
Benzoato sódico	25	25	250
Peso total	500	500	5000
*gránulos o polvo liofilizado tamponado			

Tabla 2

	Caudal (100 g/s)	Relación de Hausner*	Ángulo de reposo (grados)	Pérdida en el secado (%)**
Ensayo I	30	1.07	30	0.26
				0.30
				0.29
Ensayo I'	52	1.41	58	0.55
				0.28
				0.41
Ensayo II	34	1.17	28	0.22
				0.25
				0.28
Ensayo II'	59	1.43	55	0.55
				0.44
				0.31
Ensayo III	38	1.11	32	0.36
				0.32
				0.29
Ensayo III'	49	1.51	67	0.50
				0.69
				0.42
* Se realizaron dos mediciones por muestra y se calculó el valor medio. La variación en las dos mediciones fue inferior al 0.1%.				
** Se realizaron tres mediciones en muestras recogidas de diferentes localizaciones del mezclador.				

- 5 Tras la formulación de gránulos de succinato sódico de metilprednisolona con diferentes excipientes, se encontró que las propiedades de flujo de la mezcla en polvo final eran insuficientes para un rendimiento apropiado. Usando succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado en lugar de gránulos de succinato sódico de metilprednisolona, se mejoraron considerablemente las propiedades de flujo del polvo final. Esto también se representa mediante los resultados de la Tabla 2, ya que las relaciones de Hausner más bajas de un material indican mejores propiedades de flujo que las más altas. Adicionalmente, valores de ángulo de reposo de menos de 35° son indicativos de buenas o excelentes propiedades de flujo. En cambio, cuando el ángulo de reposo supera 50°, el flujo rara vez es aceptable para el procedimiento de fabricación. Es importante destacar que la pérdida uniforme de los resultados del secado se
- 10

encontró sólo en el caso de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado

Ejemplo 2

Se prepararon dieciséis composiciones en polvo como sigue:

Se mezcló succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado, preparado como se explica en el Ejemplo 1, en un mezclador adecuado con los excipientes de la Tabla 3. Los excipientes se habían dimensionado y cribado a través de un tamiz BSS n.º 200 (75 micrómetros) antes de mezclarlos con el succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado. Se midió la pérdida en el secado de todos los excipientes usados y se encontró que era inferior al 0.5%.

Se diseñó un único estudio de palatabilidad que usaba un panel sensorial de tres sujetos para la identificación y optimización de los agentes enmascaradores del sabor más efectivos. El atractivo organoléptico de las disoluciones formadas después de disolver los polvos con agua del grifo se evaluó contra los sentidos de gusto y regusto. Cada participante cataba las composiciones y clasificaba independientemente la palatabilidad usando una escala entre 1 (menos apetitosa) y 5 (más apetitosa).

Tabla 3

Ingrediente	A	B	C	D	E	F	G	H	Peso total
Ensayo n.º	mg por sobre								
1	132.6	150.0	50.00	141.6	25.00	0.8	-	-	500.0
2	132.6	150.0	50.00	141.9	25.00	-	0.50	-	500.0
3	132.6	150.0	50.00	141.1	25.00	0.8	-	0.50	500.0
4	132.6	150.0	50.00	141.4	25.00	-	0.50	0.50	500.0
5	132.6	-	-	341.6	25.00	0.8	-	-	500.0
6	132.6	-	-	341.9	25.00	-	0.50	-	500.0
7	132.6	-	-	341.1	25.00	0.8	-	0.50	500.0
8	132.6	-	-	341.4	25.00	-	0.50	0.50	500.0
9	132.6	-	-	3542	125.0	7.00	-	-	5000
10	132.6	-	-	3544	125.0	-	5.00	-	5000
11	1326	-	-	3537	125.0	7.00	-	5.00	5000
12	1326	-	-	3539	125.0	-	5.00	5.00	5000
13	1326	-	-	3539	125.0	10.0	-	-	5000
14	1326	-	-	3524	125.0	25.0	-	-	5000
15	1326	-	-	3539	125.0	-	10.0	-	5000
16	1326	-	-	3524	125.0	-	25.0	-	5000

A: succinato sódico de metilprednisolona, B: lactosa monohidrato, C: polvo de sorbitol, D: manitol, E: benzoato sódico, F: sacarina sódica, G: sucralosa, H: vainillina

Como se revela en los resultados de las Tablas 4 y 5 a continuación, las mezclas de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado con excipientes solubles en agua, pueden proporcionar un polvo de succinato sódico de metilprednisolona con características de fabricación óptimas. Adicionalmente, tras la selección apropiada de excipientes enmascaradores del sabor, pueden proporcionar disoluciones orales, después de disolver el polvo con agua, que muestran sabor y regusto excepcionales. La puntuación total de la Tabla 4 es la suma de los valores dados por los tres miembros del panel sensorial.

Tabla 4

Identificación del ensayo	Puntuación total	
	Sabor	Regusto
Ensayo 1	16	15
Ensayo 2	15	14
Ensayo 3	18.5	17
Ensayo 4	16.5	17
Ensayo 5	16.5	15
Ensayo 6	15	14
Ensayo 7	17.5	16
Ensayo 8	18.5	16
Ensayo 9	9	7
Ensayo 10	11	9
Ensayo 11	14.5	10
Ensayo 12	13.5	11
Ensayo 13	15	12
Ensayo 14	18.5	16
Ensayo 15	18	20
Ensayo 16	19.5	21.5

Tabla 5

	Apariencia	Relación de Hausner*	Pérdida en el secado (%)**
Ensayo 1	Polvo de blanco a casi blanco	1.07	0.25
			0.29
			0.29
Ensayo 2	Polvo de blanco a casi blanco	1.11	0.25
			0.28
			0.21
Ensayo 3	Polvo de blanco a casi blanco	1.05	No realizado
Ensayo 4	Polvo de blanco a casi blanco	1.07	0.22
			0.28
			0.27
Ensayo 4	Polvo de blanco a casi blanco	1.07	0.25
			0.24
			0.31
Ensayo 6	Polvo de blanco a casi blanco	1.04	No realizado
Ensayo 7	Polvo de blanco a casi blanco	1.11	0.36
			0.32
			0.29
Ensayo 8	Polvo de blanco a casi blanco	1.14	0.30
			0.39
			0.32
Ensayo 9	Polvo de blanco a casi blanco	1.08	0.32

			0.39
			0.42
Ensayo 10	Polvo de blanco a casi blanco	1.12	0.20
			0.29
			0.22
Ensayo 11	Polvo de blanco a casi blanco	1.16	No realizado
Ensayo 12	Polvo de blanco a casi blanco	1.01	0.31
			0.32
			0.35
Ensayo 13	Polvo de blanco a casi blanco	1.04	No realizado
Ensayo 14	Polvo de blanco a casi blanco	1.06	No realizado
Ensayo 15	Polvo de blanco a casi blanco	1.13	0.31
			0.39
			0.34
Ensayo 16	Polvo de blanco a casi blanco	1.04	0.30
			0.29
			0.22

* Se realizaron dos mediciones por muestra y se calculó el valor medio. La variación en las dos mediciones fue inferior al 0.1%.

** Se realizaron tres mediciones en muestras recogidas de diferentes localizaciones del mezclador.

Ejemplo 3

Las composiciones en polvo de los Ensayos 15 y 16 del Ejemplo 2 se formularon usando gránulos de succinato sódico de metilprednisolona no liofilizado (Ensayos 15' y 16') en lugar de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado.

- 5 Las composiciones se estudiaron en relación con su estabilidad en condiciones de almacenamiento de 40°C de temperatura y 75% de humedad relativa durante uno y tres meses. La determinación cuantitativa del ensayo y succinato sódico de metilprednisolona y sus impurezas en las composiciones preparadas, antes y después del periodo de almacenamiento, se llevó a cabo mediante HPLC.

Tabla 6

Ensayo	n.º 15	n.º 15'	n.º 15	n.º 15'	n.º 15	n.º 15'
	Inicial		T = 1 mes		T = 3 meses	
Apariencia	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco, apelmazado	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo casi blanco, apelmazado
Pérdida en el secado	0.33%	0.49%	0.41%	0.96%	0.65%	2.1%
Ensayo	98.9%	98.6%	98.3%	97.9%	97.6%	97.1%
Metilprednisolona libre	0.4%	0.5%	0.7%	1.0%	0.9%	1.6%
17-Succinato de metilprednisolona	0.7%	0.6%	0.7%	0.6%	0.7%	0.6%
Cualquier otra impureza	0.06%	0.07%	0.08%	0.1%	0.08%	0.2%
Impurezas totales	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%	0.4%

Tabla 7

Ensayo	n.º 16	n.º 16'	n.º 16	n.º 16'	n.º 16	n.º 16'
	Inicial		T = 1 mes		T = 3 meses	
Apariencia	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo de blanco a casi blanco, apelmazado	Polvo de blanco a casi blanco	Polvo casi blanco, apelmazado
Pérdida en el secado	0.21%	0.46%	0.31%	0.82%	0.45%	1.9%
Ensayo	98.8%	98.6%	98.0%	97.6%	97.7%	97.0%
Metilprednisolona libre	0.3%	0.4%	0.6%	1.0%	0.8%	1.5%
17-Succinato de metilprednisolona	0.5%	0.6%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%
Cualquier otra impureza	0.05%	0.07%	0.06%	0.1%	0.06%	0.2%
Impurezas totales	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%	0.4%

Curiosamente, como se revela en los resultados de las Tablas 6 y 7, solo las mezclas de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado con excipientes solubles en agua pueden proporcionar un polvo de succinato sódico de metilprednisolona con estabilidad fisicoquímica óptima sin formación de tortas debido a la alta humedad ambiental.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en forma de polvo para disolución oral que comprende una mezcla de succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua, en la que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua no están liofilizados y se seleccionan del grupo que consiste en un diluyente, un edulcorante y un lubricante, en la que el diluyente se selecciona de manitol, lactosa o sorbitol, el edulcorante se selecciona de sucralosa o sacarina sódica y el lubricante es benzoato sódico, y en la que la concentración total del diluyente es del 60% al 70%, la concentración total del edulcorante es del 0.2% al 4% y la concentración total del lubricante es del 1.5% al 5%.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la concentración de succinato sódico de metilprednisolona es del 20% al 30%.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el tamaño medio de partícula del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua es de 30 a 100 micrómetros.
4. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de
- a) obtener succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado,
- b) obtener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables solubles en agua que no están liofilizados, reduciendo opcionalmente su tamaño de partícula por tamizado y/o molienda,
- c) mezclar en seco el succinato sódico de metilprednisolona liofilizado tamponado de la etapa a) y el uno o más excipientes de la etapa b).
5. Procedimiento para la producción de una disolución oral que comprende disolver la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en agua o en un medio líquido que comprende agua.