MD/EP 3319586 T2 2023.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3319586** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***A61K 9/02*** (2006.01.01)
A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 31/58 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)
A61K 31/606 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0489

(22) Data de depozit: 2016.06.28

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 16732617.2, 2016.06.28

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3319586, 2018.05.16

(31) Numărul cererii prioritare: 15175806

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.07.08

(33) Ţara cererii prioritare: EP

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2023, 2023.04.30

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 03/2023, 2023.01.18

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30

(71) Solicitant: DR. FALK PHARMA GMBH, DE

(72) Inventatori: WILHELM Rudolph, DE; PRÖLS Markus, DE; GREINWALD Roland, DE; MOHRBACHER Ralf, DE

(73) Titular: DR. FALK PHARMA GMBH, DE

(74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela

MD/EP 3319586 T2 2023.04.30

(54) Formulări farmaceutice pentru tratamentul afecţiunilor inflamatorii ale rectului

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la o formulă farmaceutică stabilă la păstrare pentru administrare rectală, care conţine budesonidă sau o sare ori un derivat al acesteia compatibil din punct de vedere farmaceutic şi cel puţin 80% în greutate dintr-o grăsime solidă sau un amestec de diferite grăsimi solide în raport cu

2

greutatea totală a formulării, precum şi cel puţin un agent antioxidant compatibil cu aceasta.

Revendicări: 15

Figuri: 1

(54) Pharmaceutical preparations for the treatment of inflammatory conditions of the rectum

(57) Abstract:

1

The invention relates to a storage-stable pharmaceutical formulation for rectal administration, containing budesonide or a pharmaceutically-compatible salt or derivative thereof, and at least 80 wt.% of a solid fat or a mixture of different solid fats in relation to the

2

total weight of the formulation, as well as at least one anti-oxidation agent that is compatible therewith.

Claims: 15

Fig.: 1

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Bolile inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal sunt denumite boala Crohn şi colită ulcerativă. Etiologia acestor boli este necunoscută, deşi este acceptat pe scară largă un aspect autoimun al acestor boli. Boala "Boala Crohn" poate avea o varietate de manifestări clinice şi această boală poate fi localizată în diferite părţi ale intestinului subţire, precum şi în intestinul gros. Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului care este limitată, în principal, la intestinul gros. Boala este caracterizată prin afecţiuni inflamatorii recurente care afectează în primul rând stratul mucoasei şi ocazional, de asemenea, stratul de sub mucoasă al colonului. Afecţiunile inflamatorii acute sunt caracterizate prin diaree cronică sau constipaţie, sângerări intestinale, crampe şi dureri abdominale.

Ocazional, se distinge din aceasta proctita ulcerativă, care este considerată a fi o formă mai uşoară de colită ulcerativă. Pentru tratarea acestei boli pot fi utilizate formulări ingerabile pe cale orală special formulate. Din cauza diareii care însoţeşte adesea boala, administrarea orală poate fi însă dezavantajoasă.

În stadiul tehnicii sunt cunoscute, de asemenea, formulări farmaceutice pentru administrare rectală. Gross şi colab., Aliment, Pharmacol, Ther. 2006, 23, 303-312 au comparat spume de budesonidă cu clisme de budesonidă pentru tratamentul proctitei ulcerative active sau al proctosigmoiditei.

Belluzzi şi colab. (Gastroenterology, Vol. 104 (4, Suppl.) 1993) au prezentat supozitoare care conţin acid 5-aminosalicilic sau budesonidă. Supozitoarele cu budesonidă folosite acolo au conţinut 0,5 mg de budesonidă şi au fost administrate de trei ori pe zi. În mod alternativ, au fost administrate de trei ori pe zi supozitoare care conţin 500 mg de acid 5-aminosalicilic.

US 5,449,520 dezvăluie compoziţii farmaceutice pentru administrare rectală care conţin un medicament care are un efect topic asupra colonului. Spumele rectale dezvăluite acolo conţin mesalazină sau budesonidă ca ingredient activ farmaceutic. WO 2015/073846 descrie o metodă pentru tratamentul colitei ulcerative care utilizează spumă rectală. Această spumă este o emulsie care conţine budesonidă, propilenglicol, alcool cetilic, apă şi aditivi adecvaţi.

În modelul de utilitate german DE 297 17 252 este dezvăluit un kit de medicamente constând dintr-un medicament care conţine budesonidă şi care conţine acid ursodeoxicolic pentru tratamentul bolilor hepatice colestatice. Un exemplu de formulare se referă la supozitoare care conţin budesonidă, în care budesonida este suspendată în grăsime solidă.

DE-OS 198 49 737 dezvăluie supozitoare care conţin o combinaţie de ingrediente active constând din 5-ASA şi budesonidă suspendată în grăsime solidă. Din cauza proporţiei mari de 5-ASA, aceste supozitoare au o greutate relativ mare şi, prin urmare, o dimensiune corespunzătoare.

Un dezavantaj al formulărilor farmaceutice cunoscute este, pe de o parte, că unor pacienţi nu le place să folosească clisme sau spume rectale. O altă cerinţă este aceea că este de dorit o formulare farmaceutică care furnizează ingredientul activ budesonidă într-o formă stabilă la depozitare.

Un obiectiv al prezentei invenţii este acela de a furniza o formulare farmaceutică de budesonidă pentru administrare rectală, care să fie stabilă la depozitare şi care, datorită formei sale optime, consistenţei şi dimensiunii adecvate, să poată fi introdusă fără durere şi, de asemenea, să permită ingredientului activ să fie administrat în mod ţintit, localizat şi limitat la rect.

Conform invenţiei, aceste criterii sunt îndeplinite prin forma de dozare de uvulă, denumită, de asemenea, supozitoare. Supozitoarele conţin o singură doză de substanţă activă, budesonidă, care poate fi dizolvată (preparată în soluţie), emulsionată (preparată în emulsie) şi suspendată (preparată în suspensie) într-un preparat care conţine lipide sau este solubil în apă.

Formulările farmaceutice conform invenţiei sunt în mare parte stabile la depozitare. O problemă în furnizarea de supozitoare (uvule) este aceea că, atunci când astfel de preparate sunt depozitate la temperatura camerei sau la temperatură uşor crescută (20-30°C), ceea ce este obişnuit mai ales în lunile de vară sau în zonele cu climă mai caldă, ingredientul activ farmacologic budesonidă este degradat în produse de degradare biologic inactive sau mai puţin active. Formulările conform invenţiei sunt stabile la depozitare pe o perioadă relativ mare de timp (12-24 luni) chiar şi la temperaturi crescute (20-30°C). Aceasta înseamnă că după depozitare mai mult decât 24 de luni la 25°C, cel puţin 90%, preferabil cel puţin 95% şi preferabil cel puţin 97% din ingredientul activ (budesonidă) utilizat iniţial sunt încă prezente în formă activă farmacologic.

Prezenta invenţie se referă la un preparat pentru uz rectal, în special un supozitor, care cuprinde budesonidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia ca ingredient activ terapeutic, şi este utilizat după inserare pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale rectului (inflamaţie rectală). Trebuie să se pună cerinţe mari asupra alegerii unei baze adecvate. Această bază trebuie să fie, atât stabilă din punct de

vedere chimic, cât şi inertă şi, astfel, să aibă un nivel crescut de compatibilitate cu ingredientul activ farmaceutic, precum şi să fie compatibilă cu membranele mucoase şi, prin urmare, membranele mucoase să nu prezinte iritaţii în timpul utilizării. În plus, după aplicare, trebuie să elibereze în mod fiabil ingredientul activ farmaceutic încorporat la locul aplicării prin topire sau dizolvare.

Obiectul prezentei invenţii este, prin urmare, o formulare farmaceutică stabilă la depozitare pentru administrare rectală, care conţine budesonidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia şi cel puţin 80% în greutate de o grăsime solidă sau de un amestec de diferite grăsimi solide, în raport cu greutatea totală a formulării, precum şi cel puţin un antioxidant care este compatibil cu aceasta, caracterizată prin aceea că antioxidantul este palmitat de ascorbil.

Într-o variantă de realizare preferată a prezentei invenţii, este aleasă o compoziţie de grăsime solidă care are o diferenţă mică între punctele de topire şi de solidificare. Punctul de topire este temperatura la care supozitorul se topeşte. Acest punct de topire este, de preferinţă, între aproximativ 33,5°C şi aproximativ 35,5°C, de preferinţă, între 34,0°C şi 35,0°C. Punctul de solidificare este temperatura la care supozitorul se solidifică după fabricare, adică punctul la care supozitorul devine solid după fabricare. Conform invenţiei, acest punct de solidificare este, de preferinţă, între aproximativ 32,5°C şi 34,5°C, preferat în mod deosebit, 33,0°C până la 34,0°C.

Într-o variantă de realizare preferată, grăsimea solidă utilizată conform invenţiei are o proporţie mare de trigliceride, care este, de preferinţă, peste 80% în greutate, preferat în mod deosebit, peste 90% în greutate şi, preferat în mod deosebit, peste 95% în greutate.

Aşa numitul număr de hidroxil este cunoscut ca numărul de identificare pentru aceste grăsimi solide. Conform invenţiei, grăsimile solide utilizate au un număr de hidroxil scăzut, care este în intervalul de la 1 până la 15, de preferinţă, de la 5 până la 15 şi, preferat în mod deosebit de la 5 până la 10.

O altă proprietate a grăsimilor solide preferate este aceea că proporţia de acizi graşi nesaturaţi este mai mică de 1% în greutate, preferat în mod deosebit, mai mică de 0,5% în greutate.

Supozitoarele conform prezentei invenţii sunt concepute pentru administrare anală. Prin urmare, forma este aleasă astfel încât să poată fi aplicate convenabil şi să fie considerate a fi bine acceptabile de către majoritatea pacienţilor, deoarece nu provoacă durere sau disconfort atunci când sunt administrate. Într-o variantă de realizare preferată, supozitoarele au aşa-numita "formă de torpilă". De asemenea, importantă este şi dimensiunea supozitoarelor, care este determinată de greutatea totală a supozitoarelor. Greutatea este, de preferinţă, între 0,8 g şi 1,2 g, preferat în mod deosebit, între 0,95 g şi 1,05 g.

Într-o variantă de realizare preferată, supozitorul conform invenţiei conţine budesonidă ca ingredient activ într-o cantitate între 1,8 mg şi 2,2 mg în fiecare supozitor, de preferinţă, între 1,9 mg şi 2,1 mg de budesonidă în fiecare supozitor şi, preferat în mod deosebit, între 1,95 mg şi 2,05 mg de budesonidă în fiecare supozitor.

Într-o altă variantă de realizare preferată, supozitorul conform invenţiei conţine budesonidă ca ingredient activ într-o cantitate între 3,8 mg şi 4,2 mg în fiecare supozitor, de preferinţă, între 3,9 mg şi 4,1 mg de budesonidă în fiecare supozitor şi, preferat în mod deosebit, între 3,95 mg şi 4,05 mg de budesonidă în fiecare supozitor.

Este de preferat conform invenţiei ca supozitorul să conţină ca ingredient activ farmacologic numai budesonidă şi niciun alt ingredient activ farmacologic. În special, supozitoarele conform invenţiei, preferat în mod cu totul deosebit, nu conţin 5-ASA (acid 5-aminosalicilic). Deoarece 5-ASA în sine este sensibil la oxidare, adăugarea de 5-ASA ar putea conduce la o colorare maro nedorită a supozitorului.

Într-o variantă de realizare preferată, supozitoarele conform invenţiei conţin palmitat de ascorbil ca antioxidant. Concentraţia de palmitat de ascorbil este, de preferinţă, 50 ppm până la 200 ppm, preferat în mod deosebit, 125 până la 175 ppm şi, preferat în mod cu totul deosebit 150 ppm.

Un alt aspect preferat al prezentei invenţii este că budesonida este sub formă micronizată. Forma micronizată înseamnă că dimensiunea particulelor de ingredient activ este foarte mică, 100% dintre particule fiind mai mici de 10 μm fiecare particulă.

Un aspect principal al prezentei invenţii este stabilitatea la depozitare a supozitoarelor conform invenţiei. Stabilitatea la depozitare poate fi crescută suplimentar prin diferite etape ale procesului în timpul fabricării. Pe de o parte, producerea supozitoarelor se realizează în absenţa oxigenului. Acest lucru poate fi realizat prin gazare cu azot în timpul fabricării sau prin prelucrare într-o atmosferă de gaz inert.

Pe de altă parte, la fabricarea supozitoarelor, masa topită este, de preferinţă, turnată într-o folie blister şi acolo are loc întărirea. Într-o variantă de realizare preferată, supozitoarele conform invenţiei sunt ambalate într-o folie impermeabilă la gaz.

Utilizarea preparatelor care conţin lipide sau sunt solubile în apă ca bază pentru supozitoare este, în general, cunoscută. De preferinţă, ca lipide sunt utilizate trigliceridele. Grăsimea solidă este un amestec semi-sintetic de mono-, di- şi trigliceride de acizi graşi saturaţi. Începând cu grăsimile din miez de palmier şi nucă de cocos, după saponificarea şi reesterificarea glicerolului cu acizi graşi saturaţi

corespunzători, grăsimile solide definite cu proprietăţi de topire specifice şi numere de hidroxil specifice pot fi obţinute prin raportul dintre mono-, di- şi trigliceride. Prin selectarea acizilor graşi şi a gradului de esterificare proprietăţile grăsimii solide pot fi modificate şi proprietăţi, cum ar fi, intervalul de temperaturi de topire, capacitatea de absorbţie a apei şi fragilitatea, pot fi influenţate. Din cauza lipsei de acizi graşi nesaturaţi, grăsimile solide au proprietăţi de stabilitate mai bune decât untul de cacao, care, prin urmare, joacă doar un rol subordonat ca bază pentru supozitoare.

Alegerea grăsimilor solide adecvate joacă un rol important în atingerea stabilităţii necesare la depozitare. Prin urmare, de preferinţă, sunt folosite grăsimile solide descrise aici, un aspect decisiv fiind realizarea stabilităţii dorite la depozitare. Raportul dintre budesonidă (substanţă activă) şi grăsimea solidă este, de asemenea, deosebit de important pentru obţinerea stabilităţii la depozitare.

Grăsimile solide utilizate de preferinţă conform invenţiei sunt pe bază de gliceride de acizi graşi saturaţi C_{12}-C_{18}. Ele constau în mare parte din trigliceride cu o proporţie de maximum 15% digliceride şi nu mai mult de 1% monogliceride. La fabricarea grăsimilor solide conform invenţiei, grăsimile vegetale sunt mai întâi descompuse după purificare în acizi graşi şi glicerol cu ajutorul apei la temperatură crescută. Amestecul de acizi graşi este hidrogenat, fracţionat şi distilat în vid în primul rând pentru a îndepărta acizii graşi cu lanţ scurt. Acizii graşi C_{12}-C_{18} utilizaţi de preferinţă sunt ajustaţi la un amestec adecvat şi sunt esterificaţi cu glicerol purificat. Acest amestec de reacţie este apoi purificat suplimentar, în special, prin spălare, uscare în vid, tratament pentru îndepărtarea coloranţilor şi distilare cu abur. În cazul cerurilor tari care sunt utilizate de preferinţă, proporţia de lanţuri de acizi graşi C_{12}-C_{18} este de cel puţin 85%, de preferinţă, cel puţin 90%. De asemenea, este important ca numărul de hidroxil al grăsimilor solide să fie, de preferinţă, mai mic de aproximativ 10. Monogliceridele sunt în principal responsabile pentru numărul de hidroxil, deoarece furnizează două grupări hidroxil din reziduul de glicerol şi digliceride, care au o grupare hidroxil liberă. Numărul de hidroxil poate fi măsurat prin determinarea cantităţii de KOH necesară pentru a neutraliza cantitatea de acid acetic consumată prin acetilarea grăsimii solide. Numărul de hidroxil indică, prin urmare, numărul de grupări hidroxil libere din baza de grăsime solidă. Deoarece grăsimile solide utilizate conform invenţiei sunt de obicei îndepărtate de glicerină în timpul purificării, numărul de hidroxil este un indicator al prezenţei mono- şi/sau digliceridelor prezente în amestecul de grăsimi solide. Dacă în amestecul de grăsimi solide sunt prezenţi şi alţi aditivi care contribuie cu grupări hidroxil libere, aceştia vor afecta şi numărul de hidroxil.

Un alt parametru important al grăsimilor solide utilizate conform invenţiei este numărul de iod. Numărul de iod reflectă numărul de grame de halogen (iod) consumate de 100 g de amestec de grăsimi solide. Compuşii nesaturaţi, adică acizii graşi nesaturaţi, sunt luaţi în considerare în primul rând pentru consumul de halogen. Deoarece, conform invenţiei, această proporţie este foarte scăzută, numărul de iod al calităţilor care trebuie utilizate este sub 3, de preferinţă, sub 2.

Un parametru esenţial al bazei supozitoarelor este, de asemenea, numărul de peroxid. Acest număr reflectă cantitatea de peroxid în miliechivalenţi de oxigen activ prezentă în 1000 g de bază pentru supozitoare. În cazul bazelor pentru supozitoare utilizate conform invenţiei, numărul de peroxid, dat în meq O/kg, este de cel mult 5, de preferinţă, de cel mult 3 şi, preferat în mod deosebit, de cel mult 1.

Pe lângă bazele pentru supozitoare care conţin lipide, se folosesc şi mase pe bază de macrogol solubile în apă, care se dizolvă în lichidele prezente în rect. De preferinţă, este utilizat Macrogol 6000 sau amestecuri cu greutăţi moleculare mai mari şi mai mici. Proporţiile de aditivi pe bază de macrogol sunt între 0 şi 20%, de preferinţă între 0 şi 5% şi, preferat în mod deosebit, 0,1 până la 3% în greutate, raportat la formularea finită. Dacă ar trebui utilizate astfel de componente, trebuie acordată atenţie unui număr mai mic de peroxid, de maximum 5 meq O/kg.

Budesonida este un glucocorticoid cu eficacitate antiinflamatoare locală crescută. Substanţa este practic insolubilă în apă (0,014 mg/ml, indice Merck), dar datorită proprietăţilor sale lipofile, cantităţi apreciabile sunt solubile în solvenţi organici, cum ar fi etanol, metanol şi cloroform. În funcţie de mediul utilizat, substanţa dizolvată este mai mult sau mai puţin instabilă. Această instabilitate este, printre altele, o consecinţă a unei degradări oxidative a budesonidei. Prin urmare, fără alte măsuri, utilizarea cunoscută în general a bazelor care conţin lipide sau sunt solubile în apă nu este o opţiune pentru fabricarea de supozitoare de budesonidă stabile şi tolerabile, deoarece în aceste vehicule ingredientul activ farmaceutic dizolvat este degradat rapid.

Aşa cum este descris în Exemplul 1, supozitoarele simple de budesonidă realizate din grăsime solidă de diferite calităţi (Witepsol® H15, Witepsol® W45) prezintă o reducere a conţinutului de aproximativ 10% după depozitare timp de 3 luni la 25°C/60% umiditate relativă. Amestecuri de budesonidă cu macrogoli sunt în sine incompatibile din cauza urmelor inerente de peroxizi prezente sau formate în această matrice şi nu reprezintă o alternativă pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale rectului din cauza iritaţiei locale a mucoasei pe care aceste supozitoare o provoacă după administrare.

Supozitoarele cu budesonidă conform invenţiei, pe de altă parte, nu prezintă dezavantajele care stau la baza stadiului tehnicii. Prezenta invenţie este posibilă numai printr-o combinaţie de măsuri, adică cel puţin două, de preferinţă, cel puţin trei, dintre măsurile enumerate mai jos, fiecare dintre acestea singură nefiind suficientă pentru a atinge obiectivul specificat.

Obiectul prezentei invenţii îl reprezintă, prin urmare, supozitoarele cu budesonidă stabile şi tolerabile, care pot fi obţinute prin următoarele măsuri:

(a) utilizarea budesonidei ca ingredient activ farmaceutic într-o distribuţie adecvată a dimensiunii particulelor;

(b) selectarea unei calităţi adecvate de grăsime solidă;

(c) adăugarea de palmitat de ascorbil ca antioxidant la baza de grăsime solidă într-o concentraţie optimizată;

(d) stabilirea unui raport optim de budesonidă dizolvată şi suspendată în baza de grăsime solidă;

(e) utilizarea unei forme, respectiv dimensiuni, a supozitoarelor optime pentru aplicarea descrisă şi

(f) utilizarea ca material de ambalare a unei folii turnate care are permeabilitate mai scăzută la oxigen.

Două sau mai multe dintre aceste măsuri (adică 3, 4, 5 sau 6) sunt, de preferinţă, combinate.

Supozitoarele cu budesonidă compuse şi fabricate pentru aplicare conform invenţiei au o stabilitate suficientă pentru a permite depozitarea şi utilizarea supozitoarelor în condiţii ambiante de 25°C/60% umiditate relativă timp de cel puţin 24 de luni. În acelaşi timp, invenţia asigură că utilizarea supozitoarelor pentru tratamentul indicaţiei conform invenţiei poate fi nedureroasă datorită dimensiunii şi formei lor şi că, după introducerea supozitoarelor, proporţia de ingredient activ farmaceutic suspendat se extinde rapid din baza topită pe locurile afectate ale mucoasei, în timp ce proporţia dizolvată se extinde din bază. Acest lucru asigură că atât complianţa pacientului, cât şi eficacitatea budesonidei sunt posibile pentru o perioadă de timp suficient de mare.

Pentru fabricarea de supozitoare cu budesonidă stabile sunt adecvate în special bazele lipofile de tip grăsime solidă. Tipurile de grăsimi solide cu o proporţie mare de trigliceride (cel puţin aproximativ 85%) şi, prin urmare, un număr scăzut de hidroxil (5-15) s-au dovedit a fi cele mai preferate. Grăsimile solide constau, în principal, dintr-un amestec de mono-, di- şi trigliceride diferite. În funcţie de compoziţia grăsimii solide, acest lucru are ca rezultat un număr diferit de grupări OH libere, rezultând proprietăţi diferite. Un număr de identificare pentru grăsimile solide este, prin urmare, numărul de hidroxil. Cele mai importante sunt tipurile de grăsimi solide cu numere de hidroxil < 15. Din cauza numărului mic de grupări OH libere, pentru aceste baze pentru supozitoare aproape nu există incompatibilităţi cu substanţe sensibile la hidroliză sau cu substanţe cu grupări de acid liber. În general, pe de altă parte, grăsimile solide cu un număr mare de hidroxil au o bună capacitate de emulsionare şi fisurarea la solidificare este aproape inexistentă. Cu toate acestea, se poate observa o tendinţă de întărire ulterioară şi sunt posibile incompatibilităţi cu ingredientele active. În orice caz, grăsimile solide cu un număr scăzut de hidroxil de <15 au o capacitate de emulsionare mai mică, sunt mai predispuse la crăpare la solidificare şi prezintă o tendinţă mică de întărire ulterioară.

Conform invenţiei, este preferată utilizarea unor tipuri de grăsimi solide care conţin cât mai puţini posibil sau nu conţin deloc acizi graşi nesaturaţi, deoarece compuşii nesaturaţi sunt adesea supuşi reacţiilor de oxidare şi pot deveni râncezi. Cantitatea de legături nesaturate dintr-o lipidă poate fi determinată prin numărul de iod (Ph.Eur. 2.5.4).

Grăsimea solidă constă dintr-un amestec de mono-, di- şi trigliceride. Punctul de topire al grăsimii solide poate fi modificat prin modificarea compoziţiei şi a acizilor graşi esterificaţi.

Un tip disponibil comercial, care este utilizat de preferinţă, este Witepsol® H 15. Această calitate deosebit de preferată conţine predominant acizi graşi saturaţi (număr de iod ≤ 3) şi este caracterizată printr-o mică diferenţă între punctul de topire (33,5 - 35,5°C) şi punctul de solidificare (32,5 - 34,5°C) şi are doar o mică tendinţă de a se întări ulterior după turnare. Utilizarea acestei baze asigură faptul că supozitoarele cu budesonidă se topesc la temperatura corpului şi eliberează substanţa activă.

S-a arătat în mod surprinzător că numai o combinaţie de ingredient activ dizolvat şi suspendat într-o manieră dispersată molecular în grăsimi solide de calitate preferate în mod deosebit face posibilă fabricarea supozitoarelor cu budesonidă stabile la depozitare. Această combinaţie optimizată de preparare a soluţiei şi suspensiei într-un supozitor înseamnă că măsurile suplimentare de stabilizare trebuie limitate doar la proporţia de ingredient activ dizolvat. Aşa cum este descris în Exemplul 2, solubilitatea budesonidei în grăsimile solide Witepsol® H15, preferate în mod deosebit, este 1,5 mg/g. Această concentraţie de saturaţie face posibilă calcularea solubilităţii în doză a ingredientului activ din bază şi, astfel, o selecţie ţintită a cantităţii de antioxidant necesară pentru stabilizare.

Cu o doză de budesonidă de 2 mg, respectiv 4 mg, şi o masă a supozitorului de 1,8 g, forma de 2 mg conţine 100% din doză în formă dispersată molecular (supozitor soluţie pură), în timp ce proporţia dizolvată pentru forma de 4 mg este de 67,5% (versiune combinată a supozitoarelor soluţie şi suspensie).

Raportul în greutate dintre budesonidă şi masa supozitorului (totală) este, prin urmare, de preferinţă, între 1-10 până la 1000 şi, preferat în mod deosebit, între 1-5 până la 1000.

Numai scăderea ţintită a masei supozitoarelor, preferată conform invenţiei, de la 1,8 g până la 1 g, face posibilă realizarea variantei de supozitoare combinată pentru intervalul de doză dorit de la 2 mg până la 4 mg. În cazul supozitoarelor cu 2 mg de budesonidă, 75% din doză este în formă dizolvată şi 25% în formă în suspensie. Pentru supozitoarele cu 4 mg de budesonidă, raportul este de 37,5% (proporţia dizolvată) şi 62,5% (proporţia în suspensie). Acest lucru asigură că poate fi adăugată o concentraţie optimă de antioxidant, care realizează efectul stabilizator exclusiv asupra conţinutului de ingredient activ dizolvat de la 37,5% până la 75,0%. Doar această interacţiune complexă de stabilizare fizică şi chimică a preparatului găsită în mod surprinzător permite stabilitatea pe termen lung a supozitoarelor cu budesonidă în condiţii ambiante şi, astfel, evitarea depozitării la frigider.

Odată cu reducerea masei de la 1,8 g până la aproximativ 1 g, supozitorul cu budesonidă poate avea în acelaşi timp o dimensiune şi o formă care sunt preferate în mod deosebit pentru utilizare, astfel încât să poată fi garantată introducerea fără durere.

Supozitoarele conform invenţiei au o greutate de aproximativ 0,8 până la 1,2 g, de preferinţă, 0,9 până la 1,1 g şi, preferat în mod deosebit, de la 0,95 până la 1,05 g.

Aşa cum este descris în Exemplul 1, proporţia de ingredient activ, care este dizolvată într-o manieră dispersată molecular în baza de grăsime solidă, trebuie să fie stabilizată prin adăugarea unui agent auxiliar cu efect antioxidant. Antioxidanţii sunt un grup de substanţe auxiliare care acţionează ca şi captatori de radicali sau ca substanţe uşor oxidabile în sine, şi pot astfel proteja ingredientul activ de oxidare.

În mod surprinzător, s-a descoperit acum că dintre antioxidanţii utilizaţi în mod obişnuit în sistemele neapoase, lipofile, cum ar fi palmitatul de ascorbil, DL-α-tocoferolul şi hidroxianisolul butilat, doar palmitatul de ascorbil s-a dovedit a fi adecvat pentru stabilizare. Exemplul 3 arată rezultatele testelor de selecţie. Este izbitor că aditivii DL-α-tocoferol şi hidroxianisol butilat cresc de fapt degradarea budesonidei în baza de grăsime solidă, în contrast cu efectul antioxidant dorit de fapt.

Utilizarea palmitatului de ascorbil într-un interval de concentraţie de la 50 ppm până la 250 ppm s-a dovedit deosebit de adecvată. Exemplul 4 prezintă efectul dependent de concentraţie al palmitatului de ascorbil asupra profilului de impurităţi al supozitoarelor cu 2 mg de budesonidă în timpul unei perioade de depozitare de 24 luni la 25°C/60% umiditate relativă. În comparaţie cu supozitoarele cu budesonidă nestabilizate din Exemplul 1, doar această măsură permite stabilizarea pe termen lung a ingredientului activ dizolvat în grăsime solidă, în care un interval de concentraţie de la 100 ppm până la 200 ppm de palmitat de ascorbil s-a dovedit a fi eficient. Cu reducerea descrisă a masei supozitoarelor la 1 g şi adăugarea optimizată de palmitat de ascorbil de la 100 ppm, se pot produce supozitoare cu budesonidă care sunt stabile timp de cel puţin 24 de luni la 25°C/60% umiditate relativă şi nu necesită depozitare la frigider.

Exemplul 5 descrie compoziţia variantelor preferate de realizare a supozitoarelor de 2 mg şi 4 mg de budesonidă. Turnarea masei topite de supozitoare are loc în matriţe din plastic, în care apoi masa se solidifică rapid. Doza este volumetrică pentru fiecare supozitor în parte.

Foliile compozite utilizate pentru absorbţia topiturii constau, de preferinţă, din clorură de poliviniliden (40 g/m^2) şi folii din polietilenă de joasă densitate (40 μm) acoperite cu folii din clorură de polivinil (LDPE/PVC/PVdC) de 100 μm. Această matriţă este un material de ambalare cu o funcţie de barieră îmbunătăţită împotriva oxigenului şi reprezintă un mecanism suplimentar de protecţie pentru formulare. Protecţia sub formă de barieră poate fi îmbunătăţită şi mai mult dacă pentru supozitoarele cu budesonidă sunt alese matriţe din folie de aluminiu.

Într-o variantă de realizare preferată, supozitoarele conform invenţiei sunt preparate în întregime în atmosferă de azot. Aceasta înseamnă că, după ce componentele individuale ale formulării farmaceutice finite au fost puse împreună, aerul este evacuat şi apoi este introdus azot sau gaz inert, astfel încât să nu aibă loc reacţii oxidative. Masa topită de supozitoare cu substanţă activă este apoi plasată direct în foliile compozite etanşe la gaze pregătite, în care are loc întărirea. Foliile compozite sunt proiectate astfel încât să dea forma finită a supozitoarelor şi să poată fi închise după umplere astfel încât contactul oxigenului cu masa supozitoarelor să fie evitat în mare măsură.

Măsurile conform invenţiei fac posibilă fabricarea supozitoarelor cu budesonidă care sunt stabile la depozitare la temperatura camerei. Rezultatele studiilor de stabilitate din Exemplul 6 demonstrează impresionant că combinaţia selectată de măsuri de stabilizare şi mecanisme de protecţie permite furnizarea de supozitoare cu budesonidă stabile.

Dimensiunea particulelor de ingredient activ budesonidă ar trebui să fie cât mai mică posibil. În acest scop, budesonida este micronizată într-o moară adecvată (de exemplu, moară cu jet). Conform invenţiei, micronizarea este realizată în aşa fel încât 100% din particule să fie mai mici de 10 μm.

Budesonida micronizată este încorporată în grăsimea solidă topită prin intermediul staţiei de alimentare cu pulbere a unui omogenizator din linie. Agregatele de particule sunt sparte şi partea nedizolvată de ingredient activ este distribuită uniform în bază. Reducerea dimensiunii particulelor este, de asemenea, un mijloc adecvat de prevenire a sedimentării ingredientului activ la început. De asemenea, este important ca particulele să nu se acumuleze. Riscul de aglomerare a particulelor este, în general, mai mare cu cât particulele sunt mai mici, deoarece suprafaţa particulelor individuale creşte odată cu scăderea dimensiunii particulelor şi astfel energia de suprafaţă creşte. Riscul de aglomerare a particulelor poate fi prevenit prin adăugarea unei cantităţi mici de agent tensioactiv (de obicei mai puţin de 0,5% în greutate, raportat la preparatul cu budesonidă micronizată). Adăugarea unui agent tensioactiv poate conduce, de asemenea, la o mai bună răspândire şi umezire a ingredientului activ în lichidul rectal. Cu toate acestea, este important să fie ales un agent tensioactiv care să nu provoace reacţii secundare nedorite atunci când supozitorul este administrat.

Pentru uz terapeutic, ingredientul activ farmaceutic, budesonida, este utilizat în doze de la 2 mg până la 4 mg. Ingredientul activ este utilizat sub formă micronizată, 100% din particule fiind mai mici de 10 μm, cel puţin 95% fiind mai mici de 5 μm şi cel puţin 80% fiind mai mici de 3 μm. Distribuţia dimensiunii particulelor de budesonidă este determinată prin analiza de difracţie cu laser (difractometrie cu laser). În acest caz, budesonida este dispersată umed într-un mediu apos. După iradierea particulelor cu lumină laser monocromatică, se determină modelul de difracţie, din care se poate calcula apoi distribuţia dimensiunii particulelor. Utilizarea calităţii micronizate previne sedimentarea budesonidei în suspensie în masa de supozitoare topită în timpul fabricării şi, astfel, permite ca ingredientul activ să fie distribuit uniform în formele turnate şi solidificate. În acelaşi timp, micronizarea creşte viteza de dizolvare a budesonidei sedimentate pe mucoasă după introducerea şi topirea supozitorului în lichidul rectal. Exemplul 7 arată rezultatele testelor *in vitro* de eliberare a budesonidei din supozitoare de 2 mg într-un interval de 2 ore. În acest interval de timp sunt eliberate, atât proporţia de substanţă activă suspendată, cât şi proporţia dizolvată în baza de grăsime solidă. Formularea conform invenţiei asigură astfel că întreaga doză de budesonidă este eliberată din formulare şi este disponibilă pe mucoasa rectală pentru o perioadă de timp suficient de mare şi, astfel, este obţinut un efect terapeutic.

Supozitoarele conform invenţiei sunt utilizate, de preferinţă, pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale rectului. Acestea sunt, de preferinţă, boli acute în care este de dorit o ameliorare rapidă a simptomelor.

Supozitoarele conform invenţiei sunt utilizate, de preferinţă, pentru tratamentul pacienţilor cu proctită ulcerativă activă. Într-o variantă de realizare preferată, un supozitor care conţine 2 mg de budesonidă sau un supozitor care conţine 4 mg de budesonidă este administrat o dată dimineaţa şi o dată seara. Supozitoarele cu budesonidă conform invenţiei sunt, prin urmare, adecvate, în special, pentru tratamentul proctitei ulcerative active.

Într-un studiu clinic la pacienţi cu proctită ulcerativă, acută, în care variantele de realizare a prezentei invenţii au fost investigate fie în monoterapie, fie ca terapie combinată cu supozitoare cu mesalazină convenţionale, în comparaţie cu supozitoare cu mesalazină convenţionale, s-a putut demonstra că utilizarea supozitoarelor cu budesonidă conform invenţiei a avut ca rezultat o reducere semnificativă a timpului până la atenuarea simptomelor clinice. Acest obiectiv a fost definit în studiul clinic ca prima zi din trei zile consecutive cu un scor 0 pentru sângerare rectală şi pentru frecvenţa scaunului.

Proporţia de pacienţi care au prezentat remisie clinică şi endoscopică sau ameliorarea simptomelor lor a fost mai mare la cei trataţi cu supozitoare cu budesonidă. Remisiunea clinică şi endoscopică a fost obţinută atunci când pacienţii au avut o valoare ≤ 1 a indicelui DAI-UC modificat (Indice de activitate a bolii colită ulcerativă), în care rezultatul în categoriile sângerare rectală şi frecvenţa scaunului trebuia să fie 0 şi cel puţin o reducere cu un punct trebuia realizată în subcategoria „aspectul mucoasei". Pentru a se reţine o îmbunătăţire a simptomelor, a fost necesară cel puţin o reducere a scorului total cu ≥ 3 puncte.

Manipularea supozitoarelor cu budesonidă conform invenţiei care au masă redusă a supozitoarelor a obţinut, de asemenea, o acceptare mai mare în rândul pacienţilor, comparativ cu supozitoarele cu mesalazină care au fost testate ca preparat de comparaţie.

Într-o variantă de realizare particulară a prezentei invenţii, supozitoarele cu budesonidă conform invenţiei sunt utilizate ca parte a unei terapii combinate cu supozitoare cu mesalazină. O astfel de terapie combinată constă, de preferinţă, în administrarea unui supozitor cu budesonidă dimineaţa şi a unui supozitor cu mesalazină seara sau administrarea unui supozitor cu mesalazină dimineaţa şi a unui supozitor cu budesonidă seara.

Pentru a evalua eficacitatea supozitoarelor, a fost folosit standardul de scor UC-DAI modificat, aşa cum este definit de Kamm şi colab. (2007, Gastroenterology, 132, p. 66-75). Se face referire expresă la Tabelul 1 dezvăluit acolo şi la definiţiile asociate ale parametrilor.

Variante de realizare preferate ale prezentei invenţii sunt ilustrate prin următoarele exemple.

Exemplul 1: Influența grăsimii solide asupra descompunerii budesonidei din grăsimi solide de diferite calități, fără stabilizare

Tabelul 1

Lot	Compoziţie		Reducere [%]		
			Iniţial	3 luni la 25°C/60% umiditate relativă	3 luni la 25°C/60% umiditate relativă
V1860	Budesonidă	2 mg	96,2	86,6	75,3
	Witepsol® H15	1798 mg			
	Total:	1800 mg			
V1866	Budesonidă	2 mg	94,4	77,5	70,2
	Witepsol® W45	1798 mg			
	Total:	1800 mg			

Fără alte măsuri de stabilizare, supozitoarele cu 2 mg de budesonidă de tipul grăsimi solide sunt instabile, natura grăsimii solide utilizate având, de asemenea, un efect asupra stabilității. După o perioadă de depozitare de 3 luni la 25°C/60% umiditate relativă, se poate observa o reducere a conținutului cu 10% și mai mare. Stabilitatea budesonidei cu grăsime solidă de tip Witepsol® W45 este semnificativ mai puțin favorabilă decât calitatea Witepsol® H15. Witepsol® H15 are un număr scăzut de hidroxil datorită proporției scăzute de mono- și digliceride, în timp ce Witepsol® W45 are o proporție mai mare de mono și digliceride. Acest lucru reduce pentru Witepsol® H15 posibilitatea unei interacțiuni între grupările hidroxil libere ale grăsimii solide și grupările funcționale ale moleculei de medicament.

Exemplul 2: Solubilitatea la saturație a budesonidei în grăsime solidă de tip Witepsol® H15

Solubilitatea budesonidei în Witepsol® H15 topită a fost determinată la 40°C. Cantități tot mai mari de budesonidă au fost suspendate în baza de grăsime solidă. După ce proporția nedizolvată a fost separată și masa de supozitoare s-a solidificat, proporția dizolvată, respectiv nedizolvată, a fost determinată folosind HPLC/UV, după cum urmează:

Tabelul 2

Concentrația supozitoarelor/Doză	**Fracțiune de budesonidă dizolvată în Witepsol® H15**
1 mg de budesonidă în 1 g de Witepsol® H15	0,97 mg/g corespunzând cu 100%
2 mg de budesonidă în 1 g de Witepsol® H15	1,47 mg/g corespunzând cu 75%
3 mg de budesonidă în 1 g de Witepsol® H15	1,64 mg/g corespunzând cu 55%
4 mg de budesonidă în 1 g de Witepsol® H15	1,65 mg/g corespunzând cu 42%

Concentrația de saturație a budesonidei în Witepsol® H15 determinată la 40°C este deci aproximativ 1,5 mg/g. Într-un supozitor de 1 g cu o doză de 2 mg de budesonidă, 75% din ingredientul activ este dizolvat în baza de grăsime solidă într-o formă dispersată molecular, cu o doză de 4 mg este de 55%. Astfel, în cazul supozitoarelor cu budesonidă conform invenției, există un amestec de preparat în soluţie şi în suspensie. Doar proporția dizolvată de budesonidă trebuie să fie stabilizată prin adăugare de antioxidanţi.

Pentru determinarea concentraţiei de saturaţie a budesonidei în Witepsol® H15 a fost preparat un supozitor de 1 g cu diferite doze de budesonidă şi a fost lăsat să stea la 40°C timp de 24 de ore. Acest lucru a fost urmat de centrifugare (10 minute la 4000 rpm) pentru a sedimenta budesonida nedizolvată. La final, supozitoarele au fost întărite la frigider (2-8°C) timp de 2 ore. Pentru a determina concentraţia de budesonidă, supozitoarele au fost împărţite în două în rapoarte diferite (partea inferioară cu vârful supozitorului şi partea superioară). Cele două părţi au fost prelucrate individual pentru determinarea conţinutului cu HPLC şi apoi au fost analizate. Concentraţia de budesonidă în mg/g a fost calculată din greutăţile individuale şi valorile conţinutului obţinute. Proporţia de budesonidă dizolvată este distribuită omogen în baza supozitorului, în timp ce proporţia nedizolvată se acumulează în vârful supozitorului. Astfel, rezultatele determinării budesonidei în partea superioară a supozitoarelor reflectă proporţia de budesonidă dizolvată. Aceste valori pot fi găsite în tabel.

Exemplul 3: Selectarea unui antioxidant adecvat pentru stabilizarea budesonidei dizolvate în grăsimea solidă de tip Witepsol® H15

Diferiţi antioxidanţi descrişi în stadiul tehnicii au fost testaţi în testele de selecţie. În acest caz, au fost folosite supozitoare cu 2 mg de budesonidă cu o masă de 1,8 g, care conţin ingredientul activ complet dizolvat în baza de grăsime solidă. Antioxidanţii au fost adăugaţi la formulare la o concentraţie de 100 ppm. Lotul de control a fost fără antioxidanţi. Ca matriţe pentru turnare au fost folosite folii compozite constând din folii de polietilenă de joasă densitate (LDPE) acoperite cu clorură de polivinil (PVC), care nu au conţinut un strat de barieră suplimentar de clorură de poliviniliden (PVdC). Supozitoarele au fost depozitate la 30°C/65% umiditate relativă pentru o perioadă de 30 de zile. După preparare şi depozitare, profilul de contaminare al supozitoarelor cu budesonidă a fost determinat utilizând HPLC/UV. Următoarele două tabele prezintă pe scurt formulările testate şi rezultatele.

Tabelul 3

Lot:	**V1912**	**V1915**	**V1916**	**V1917**
Compoziţie:				
Budesonidă, micronizată[1]	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Palmitat de ascorbil	0,180 mg (100 ppm)	---	---	---
DL-α-tocoferol	---	0,180 mg (100 ppm)	---	---
Hidroxianisol butilat	---	---	0,180 mg (100 ppm)	---
Witepsol® H15	1797,820 mg	1797,820 mg	1797,820 mg	1798,000 mg
Masa supozitoarelor	1800,000 mg	1800,000 mg	1800,000 mg	1800,000 mg
[1] Distribuţia dimensiunii particulelor: 100% < 10 μm, ≥ 95% < 5 μm, ≥ 80% < 3 μm				

Tabelul 4

Lot:	**V1917 (control)**		**V1912 (100 ppm Palmitat de ascorbil)**		**V1915 (100 ppm DL-α-Tocoferol**		**V1916 (100 ppm Hidroxi- anisol butilat**	
Timp de depozitare la 30°C/65% umiditate relativă în zile	0	30	0	30	0	30	0	30
Suma produselor de degradare (%)	1,34	6,03	0,73	0,65	2,13	14,10	1,89	15,52
Creştere în timpul depozitării (%)	4,69		---		11,97		13,63	

Fără adăugarea unui antioxidant (lot de control, lot V1917), a fost găsită o degradare a budesonidei de aproximativ 5% în decurs de 30 de zile la 30°C/65% umiditate relativă (vezi, de asemenea, Exemplul 1). Adăugarea a 100 ppm de DL-α-tocoferol şi butilhidroxianisol nu stabilizează supozitoarele (vezi loturile V1915 şi V1916). În mod surprinzător, degradarea substanţei active creşte chiar semnificativ în prezenţa acestor antioxidanţi. Astfel, DL-α-tocoferolul şi butilhidroxianisolul nu sunt opţiuni pentru stabilizarea supozitoarelor cu budesonidă. Palmitatul de ascorbil, pe de altă parte, prezintă un efect antioxidant clar. Nu există nicio degradare a budesonidei în timpul depozitării. Testul a fost efectuat în cele mai nefavorabile condiţii pentru stabilitatea budesonidei, cum ar fi solubilitate completă a substanţei active în grăsime solidă şi utilizarea foliilor turnate fără o barieră suplimentară de oxigen, pentru a putea evidenţia efectul antioxidant al palmitatului de ascorbil.

Exemplul 4 Concentraţia optimă de palmitat de ascorbil ca antioxidant pentru stabilizarea budesonidei dizolvate în grăsime solidă de tip Witepsol® H15

Efectul palmitatului de ascorbil ca antioxidant pentru stabilizarea budesonidei a fost testat cu următoarele formulări de supozitoare cu 2 mg de budesonidă:

Tabelul 5

Lot:	**V2035**	**V2034**	**V2036**
Compoziţie:			
Budesonidă, micronizată[1]	2 mg	2 mg	2 mg
Palmitat de ascorbil	0,075 mg (75 ppm)	0,100 mg (100 ppm)	0,125 mg (125 ppm)
Witepsol® H15	997,925 mg	997,900 mg	997,875 mg
Masa supozitoarelor	1000,000 mg	1000,000 mg	1000,000 mg
[1] Distribuţia dimensiunii particulelor: 100% < 10 μm, ≥ 95% < 5 μm, ≥ 80% < 3 μm			

Pentru toate supozitoarele, proporţia de budesonidă dizolvată în baza de grăsime solidă şi care urmează să fie stabilizată este de 75%. Folii compozite din LDPE/PVC/PVdC au fost folosite ca matriţe. După fabricare şi depozitare timp de 24 de luni la 25°C/60% umiditate relativă, profilul de contaminare a supozitoarelor cu budesonidă a fost determinat utilizând HPLC/UV. Au fost obţinute următoarele rezultate:

Tabelul 6

Lot:	**V2035 (75 ppm Palmitat de ascorbil)**		**V2034 (100 ppm Palmitat de ascorbil)**		**V2036 (125 ppm Palmitat de ascorbil)**	
Durata de depozitare în luni	0	24	0	24	0	24
Total produse de degradare (%)	0,19	2,93	0,16	2,17	0,19	1,70
Creştere în timpul depozitării (%)	2,74		2,01		1,51	

Palmitatul de ascorbil stabilizează budesonida dispersată molecular dizolvată în baza de grăsime solidă, în funcţie de concentraţie. Varianta preferată de realizare a supozitoarelor cu 2 mg şi cu 4 mg de budesonidă conţine palmitat de ascorbil într-un interval de concentraţie de la 100 ppm până la 150 ppm.

Exemplul 5: Compoziţia calitativă şi cantitativă a variantelor de realizare preferate de supozitoare cu 2 mg şi cu 4 mg de budesonidă

Tabelul 7

Compoziţie		
Budesonidă,	2 mg	4 mg

Compoziţie		
micronizată[1]		
Palmitat de ascorbil	0,10 - 0,15 mg (100-150 ppm)	0,10 - 0,15 mg (100 - 150 ppm)
Witepsol® H15	997,85 – 997,900 mg	995,85 - 995,90 mg
Masa supozitoarelor	1000,00 mg	1000,00 mg
Matriţă	Folie compozită din LDPE/PVC/PVdC	Folie compozită din LDPE/PVC/PVdC
[1] Distribuţia dimensiunii particulelor: 100% < 10 μm, ≥ 95% < 5 μm, ≥ 80% < 3 μm		

Exemplul 6: Studii ale termenului de valabilitate al variantelor de realizare preferate de supozitoare cu 2 mg şi cu 4 mg de budesonidă

În varianta de realizare preferată, supozitoare cu 2 mg şi cu 4 mg de budesonidă au fost preparate cu 100 ppm palmitat de ascorbil şi au fost depozitate la 25°C/60% umiditate relativă pentru teste de valabilitate. După fabricare, precum şi la intervale regulate în timpul depozitării, conţinutul şi puritatea supozitoarelor au fost determinate folosind HPLC/UV. Următoarele două tabele prezintă pe scurt rezultatele pentru supozitoare cu 2 mg de budesonidă şi pentru supozitoare cu 4 mg de budesonidă.

Tabelul 8

Supozitoare cu 2 mg de budesonidă, cu 100 ppm Palmitat de ascorbil, Lot V2042							
	Timp de depozitare (luni) la 25°C/60% umiditate relativă						
	0	3	6	9	12	18	24
Conţinut de budesonidă (%)	99,5	97,3	96,2	96,5	96,0	95,0	96,6
Total produse de degradare (%)	0,16	0,09	0,16	0,27	0,36	0,72	0,86

Tabelul 9

Supozitoare cu 4 mg de budesonidă, cu 100 ppm Palmitat de ascorbil, Lot V2043							
	Timp de depozitare (luni) la 25°C/60% umiditate relativă						
	0	3	6	9	12	18	24
Conţinut de budesonidă (%)	99,4	99,0	99,6	99,6	98,0	98,0	97,6
Total produse de degradare (%)	0,10	0,10	0,10	0,16	0,24	0,38	0,38

Conţinutul de budesonidă şi totalul produselor de degradare se modifică doar uşor în timpul depozitării. Cu combinaţia de stabilizare fizică şi chimică găsită în mod surprinzător, termenul de valabilitate al supozitoarelor cu 2 mg şi cu 4 mg de budesonidă este garantat timp de cel puţin 24 de luni la 25°C/60% umiditate relativă.

Exemplul 7*: *Studii de eliberare din supozitoarele cu 2 mg de budesonidă in vitro

Supozitoarele de budesonidă compuse şi fabricate conform invenţiei eliberează substanţa activă într-o perioadă de 2 ore. În această perioadă de timp, sunt eliberate atât forma suspendată şi cea micronizată a ingredientului activ, cât şi ingredientul activ dispersat molecular dizolvat în baza de grăsime solidă. Acest lucru asigură că ingredientul activ este disponibil pe mucoasa rectală pentru o perioadă de timp suficient de mare şi îşi poate realiza efectul terapeutic. Figura 1 arată profilul de eliberare al lotului V2042 de supozitoare cu 2 mg de budesonidă după fabricare (T0) şi după depozitare timp de 24 de luni la 25°C/60% umiditate relativă (T24). Determinarea se efectuează la 37°C, de preferinţă, utilizând celula cu flux (aparatul 4) descrisă în Farmacopeea Europeană, care funcţionează ca sistem închis la un debit de 16 ml/min. Ca mediu este folosit tampon fosfat de acid citric pH 6,8 cu un adaos de 0,5% dodecil sulfat de sodiu. Pentru a putea descrie cinetica de eliberare, probele sunt prelevate

după 15, 30, 45, 60, 90 şi 120 de minute. Budesonida dizolvată în mediul de eliberare este determinată utilizând HPLC/UV.

Exemplul 8: Revizuirea eficacităţii clinice şi acceptarea supozitoarelor de către pacienţi

Supozitoarele cu budesonidă au fost testate la pacienţii cu proctită într-un studiu dublu orb. Un total de 79 de pacienţi au fost trataţi cu diferite supozitoare care conţin diferite ingrediente active, fiind testate fără ca pacienţii să ştie exact ce supozitoare primesc.

Aceste studii au determinat perioada după care a fost observată o remisiune clinică, definită ca „prima zi", cu ≤3 goliri ale colonului/zi, toate acestea trebuind să fie fără sânge în scaun. În cazul supozitoarelor conform invenţiei, această perioadă a fost o medie de 8 zile.

Ca un parametru suplimentar, a fost determinat procentul de pacienţi care au prezentat vindecare a mucoasei, care a fost determinat prin endoscopie a secţiunii intestinale afectate şi a fost măsurat ca proporţie corespunzătoare a unui indice de activitate a bolii (Indexul de activitate a bolii UC-DAI/colita ulcerativă modificat). Această valoare a fost de 81%. Rezultatele obţinute cu supozitoare cu budesonidă conform invenţiei, cu 4 mg de ingredient activ (1 g greutate totală) sunt prezentate pe scurt în Tabelul 10 de mai jos.

Tabelul 10

Parametri de eficacitate	
Remisie clinică definită ca	8 zile
prima zi cu ≤ 3 goliri ale colonului/zi şi toate fără sânge în scaun **Timp necesar pentru tratament**	
Vindecarea mucoasei	64/79 (81,0%)
Endoscopia segmentelor afectate ale intestinului gros, măsurată ca proporţie a indicelui de activitate a bolii (UC-DAI modificat/Indice de activitate a bolii colită ulcerativă)	
N/N (%)	

Ca un alt aspect esenţial, care joacă un rol decisiv în cazul supozitoarelor, a fost examinată acceptarea de către pacienţi a supozitoarelor conform invenţiei. Datele au fost colectate folosind un chestionar corespunzător, în care au fost puse întrebări despre utilizarea supozitoarelor dimineaţa şi despre afectare. La prima întrebare „Cum apreciaţi utilizarea supozitoarelor dimineaţa?" pacienţii puteau răspunde cu "uşor/nu prea greu/dificil". La a doua întrebare „Cât de mult a afectat utilizarea supozitoarelor dimineaţa rutina ta zilnică?" pacientii puteau răspunde „considerabil/nu prea mult/aproape deloc".

Rezultatele sondajului în rândul pacienţilor sunt prezentate pe scurt în Tabelul 11 de mai jos.

Tabelul 11

Acceptarea de către pacient				
Aplicarea supozitorului dimineaţa	Uşor	Nu prea greu	Dificil	Nu este specificat
N/N (%)	62/79 (78,5)	12/79 (15,2)	2/79 (2,5)	3/79 (3,8)
Afectarea vieţii de zi cu zi din cauza utilizării supozitoarelor dimineaţa	Aproape deloc	Nu prea mult	Considerabil	Nu este specificat
N/N (%)	46/79 (58,2)	26/79 (32,9)	4/79 (5,1)	3/79 (3,8)

Pe scurt, se poate afirma că majoritatea pacienţilor (78,5%) a apreciat că aplicarea de dimineaţă este uşoară şi simplă. În plus, majoritatea pacienţilor (58,2%) nu au găsit aproape nicio afectare a vieţii de zi cu zi prin utilizarea supozitoarelor dimineaţa.

Aceste date arată că supozitoarele conform invenţiei nu sunt numai stabile la depozitare, dar au, de asemenea, o eficacitate clinică foarte bună, fiind în acelaşi timp bine acceptate de către pacienţi.

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A2-2008/156671
- DE-A1- 19 849 737
- DE-U1- 29 717 252

(57) Revendicări:

1. Formulare farmaceutică pentru administrare rectală, care conţine budesonidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, şi cel puţin 80% în greutate de o grăsime solidă sau de un amestec de diferite grăsimi solide, raportat la greutatea totală a formulării, precum şi cel puţin un antioxidant care este compatibil cu aceasta, **caracterizată prin aceea că** antioxidantul este palmitat de ascorbil.

2. Formulare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** are o diferenţă mică între punctul de topire şi punctul de solidificare, în care punctul de topire este între 33,5°C şi 35,5°C şi punctul de solidificare este între 32,5°C şi 34,5°C.

3. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** grăsimea solidă are un conţinut crescut de trigliceride, şi anume ≥ 80% în greutate, un număr de hidroxil de la 1 până la 15 şi conţine mai puţin de 1% în greutate de acizi graşi nesaturaţi.

4. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, **caracterizată prin aceea că** este un supozitor pentru administrare anală.

5. Formulare conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că** are în conţinut 1,8 până la 4,2 mg de budesonidă în fiecare supozitor.

6. Formulare conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** are în conţinut 1,8 până la 2,2 mg de budesonidă în fiecare supozitor.

7. Formulare conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** greutatea fiecărui supozitor este cuprinsă între 3,8 şi 4,2 mg de budesonidă.

8. Formulare conform oricăreia dintre revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** greutatea fiecărui supozitor este cuprinsă între 0,8 şi 1,2 g.

9. Formulare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** palmitatul de ascorbil este prezent într-o concentraţie de 50 ppm până la 200 ppm.

10. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 9, **caracterizată prin aceea că** budesonida este prezentă în formă micronizată, în care 100% dintre particule sunt mai mici de 10 μm fiecare particulă, în care distribuţia dimensiunii particulelor de budesonidă este determinată prin analiză de difracţie cu laser.

11. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 10, **caracterizată prin aceea că** formularea farmaceutică stabilă la depozitare a fost preparată cu excluderea oxigenului.

12. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11, **caracterizată prin aceea că** formularea farmaceutică sub formă de supozitoare este ambalată într-o folie turnată impermeabilă la gaz.

13. Formulare farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 12 pentru utilizare în tratamentul bolilor inflamatorii ale rectului.

14. Formulare farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 12 pentru utilizare în tratamentul proctitei ulcerative acute.

15. Formulare farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 13 sau 14 în combinaţie cu supozitoare cu mesalazină.

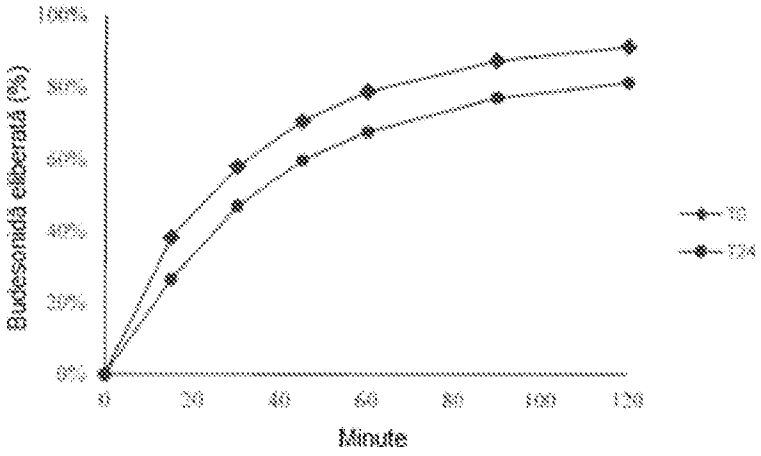

Budesonide liberată (%)
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
20
40
60
80
100
120
Minute
T0
T24

Fig. 1