



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 088**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03701497 .4**  
86 Fecha de presentación : **08.01.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1465607**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación modificada.**

30 Prioridad: **09.01.2002 EP 02000521**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

73 Titular/es: **UCB FARCHIM S.A.**  
**Z.I. Planchy Chemin de Croix Blanche, 10**  
**C.P. 411**  
**CH-1630 Bulle, CH**

72 Inventor/es: **Berwaer, Monique;**  
**Deleers, Michel;**  
**Fanara, Domenico y**  
**Guichaux, Anthony**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).



Es conocido que la biodisponibilidad de algunos principios activos puede modificarse por medio de una formulación de liberación prolongada que libera el principio activo progresivamente a lo largo del tracto gastrointestinal, en un largo periodo y evita así al enfermo la absorción repetida de una composición farmacéutica.

5 No obstante se ha establecido que tales formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada corrientemente utilizadas por el experto y aplicadas a la efletirizina, tienen la desventaja de alcanzar la concentración plasmática eficaz más tardíamente y por tanto de retardar la acción terapéutica del principio activo. Además, se ha constatado que tales formulaciones de liberación prolongada, comparativamente con la administración de dos dosis de liberación inmediata con 12 horas de intervalo, inducen una disminución de la concentración plasmática máxima de efletirizina  
10 así como una disminución de su biodisponibilidad. En efecto, los diferentes estudios realizados han revelado además que la efletirizina presenta una mejor absorción en las porciones altas del tracto gastrointestinal. Ahora bien para aliviar lo más rápido al paciente es deseable liberar rápidamente una dosis terapéuticamente eficaz de efletirizina todo ello manteniendo una concentración mínima eficaz el mayor tiempo posible y de preferencia de alrededor de 24 horas. Además, todas estas condiciones deben realizarse, manteniendo una bioequivalencia con 2 administraciones de 5 a 25  
15 mg de efletirizina bajo una forma de liberación inmediata con 12 horas de intervalo.

Para desarrollar nuevas composiciones farmacéuticas administrables por vía oral que puedan administrarse en una sola toma diaria, se ha descubierto que la asociación entre una fracción que permite una liberación inmediata del principio activo y una segunda fracción que permite una liberación prolongada del principio activo, permite responder  
20 idealmente a las exigencias farmacocinéticas particulares relacionadas con la utilización de la efletirizina y a un mejor control del efecto de una toma de comida. Una gran dificultad ha sido encontrar el buen equilibrio entre la liberación inmediata del principio activo, y la liberación prolongada que permite mantener una dosis eficaz durante un largo periodo todo ello evitando alcanzar el pico de concentración plasmática que genera efectos secundarios.

25 Las nuevas composiciones así desarrolladas, han mostrado además de manera particularmente sorprendente que uniendo al menos una fracción de liberación inmediata y al menos una fracción de liberación prolongada, las composiciones farmacéuticas así obtenidas permiten reducir de forma más o menos importante, según la repartición del principio activo entre las fracciones, la influencia de la toma de una comida antes de su absorción por el paciente, este efecto no ha sido observado absolutamente para las composiciones de liberación inmediata. Este descubrimiento  
30 inesperado es particularmente útil para mantener la bioequivalencia y la concentración plasmática máxima de una composición farmacéutica, que sea tomada antes o después de las comidas, y de hecho se reducen las consecuencias de una mala manipulación o utilización por el paciente.

Por otra parte, de forma sorprendente, se ha mostrado que una composición que contiene menos de 5% de agente  
35 alcalinizante, o que no contiene, puede prepararse y que la absorción se revela constante e independiente del pH.

Así, la presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas administrables por vía oral, que contienen la efletirizina como principio activo, caracterizadas porque asocian al menos una fracción que permite una liberación inmediata del principio activo y al menos una fracción que permite una liberación prolongada del principio  
40 activo, estando las cantidades respectivas de principio activo en las dos fracciones los valores comprendidos sobre o entre las dos rectas definidas por las ecuaciones siguientes;

$$Y = -0,6786X + 56,675$$

$$45 \quad Y = -0,6636X + 7,975$$

en las cuales,

50 Y representa la cantidad de principio activo en mg en la fracción de liberación inmediata, y

X representa la cantidad de principio activo en mg en la fracción de liberación prolongada,

estando comprendida la cantidad total  $X + Y$  entre 10 y 70 mg.

55 La cantidad total de efletirizina en la composición está comprendida entre 10 y 70 mg, y la relación másica de las cantidades de principio activo entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación prolongada está comprendida entre 3 y 0,025. La cantidad de principio activo se expresa en cantidad de efletirizina bajo su forma diclorhidrato.

60 Tales composiciones de liberación modificada pueden adaptarse para administraciones de una a tres tomas por día.

Por último, siguiendo la investigación de una composición ideal para limitar el número de administraciones diarias, se ha puesto en evidencia relaciones cuantitativas particulares de principio activo repartido entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación prolongada para responder a las diversas exigencias mencionadas  
65 anteriormente siendo bioequivalente a dos administraciones de formas de liberación inmediata todo ello controlando la influencia de una toma de comida. Estas relaciones cuantitativas permiten obtener composiciones farmacéuticas particularmente poco sensibles a la toma de una comida.

De preferencia, la presente invención se refiere a una composición oral que puede administrarse en una sola toma diaria.

El contenido de efletirizina en la composición de la invención se basa en la cantidad de diclorhidrato de efletirizina anhidro. Los contenidos pueden variar según el tipo de efletirizina utilizado (contenido en agua, tipo de sal, forma,...).

Se entiende por “principio activo” el ácido 2-[2-[4-bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético (efletirizina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se entiende por “efletirizina”, el ácido 2-[2-[4-bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se entiende por “sales farmacéuticamente aceptables”, no solamente las sales de adición de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, cítrico, succínico, ascórbico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, etc., sino también las sales metálicas (por ejemplo sales de sodio o de potasio) o las sales de amonio. De preferencia se utiliza efletirizina diclorhidrato.

Además, las diferentes formas cristalinas de efletirizina o de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse según la presente invención, por ejemplo, las formas anhidro e hidratada del diclorhidrato de efletirizina, las formas cristalinas pseudopolimórficas del diclorhidrato de efletirizina, a saber el diclorhidrato de efletirizina anhidro y el diclorhidrato de efletirizina monohidratado.

Se entiende por “fracción que permite una liberación inmediata”, una composición farmacéutica que va a liberar el principio activo muy rápidamente después de su absorción y en general en las porciones altas del tracto gastrointestinal.

Se entiende por “fracción que permite una liberación prolongada”, una composición farmacéutica que permite repartir la liberación del principio activo en un periodo más o menos largo con relación a una fracción que permite una liberación inmediata.

Se entiende por “composición de liberación modificada”, una composición que asocia dos tipos de liberaciones diferentes, en nuestro caso una liberación inmediata y una liberación prolongada.

Se entiende por “biodisponibilidad” la velocidad y la cantidad de principio activo absorbido a partir de su forma farmacéutica para estar disponible a nivel de su sitio de acción farmacológico.

Dos composiciones farmacéuticas se llaman “bioequivalentes” si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si su biodisponibilidad (Área bajo la curva (AUC) no estadísticamente diferentes) respectiva después de la administración es suficientemente próxima para obtener una eficacia terapéutica equivalente.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación prolongada son bien conocidas en la literatura especializada y todas deben permitir la puesta en práctica de la presente invención. Es importante subrayar que los efectos beneficiosos de la invención deben ser observados, sean cuales sean los tipos de fracciones de liberación inmediata y de liberación prolongada que el especialista del campo técnico decida asociar.

El control de la liberación de sustancias activas por la fracción de liberación prolongada, durante la administración por vía oral puede hacerse por medio de composiciones farmacéuticas de tipo matricial. Según los excipientes utilizados, se distingue tres tipos de matrices: matrices inertes, hidrófilas y lipófilas. Por asociación de excipientes de estos diferentes tipos de matrices, se pueden también crear matrices mixtas. Otros numerosos medios eficaces para controlar la liberación de sustancias activas se han descrito en la literatura especializada tales como por ejemplo, las formas galénicas con una envoltura barrera, las formas osmóticas, las formas flotantes o las formas bioadhesivas.

De preferencia, en la composición según la invención, la fracción que permite una liberación prolongada de la efletirizina contiene menos de 5% en peso de agente alcalinizante, peso con relación al peso total de la fracción.

Las matrices inertes comprenden excipientes que pertenecen esencialmente a la clase de los polímeros termoplásticos. Son inertes frente a tejidos biológicos, otros excipientes en la formulación y principio activo. Son insolubles y no digeribles, en los fluidos del tracto gastrointestinal. Entre ellos, se pueden citar cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acetato y de cloruro de vinilo, polimetilmetacrilatos, poliamidas, siliconas, etilcelulosa, poliestireno etc. Se utilizan generalmente a una concentración que va de 20 a 95%.

Las matrices hidrófilas comprenden excipientes gelificantes que se reparten en tres clases: derivados celulósicos (hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etc), polisacáridos no celulósicos (galactomananos, goma guar, goma de algarrobo, goma arábiga, goma sterculia, agar agar, alginatos, etc.) y los polímeros del ácido acrílico (carbopoles 934P y 974P etc.). Se utilizan generalmente a una concentración de 20 a 70%.

Las matrices lipídicas comprenden excipientes grasos de cuatro tipos: glicéridos (mono- di- o triglicéridos: estearina, palmitina, laurina, miristina, aceites de ricino o de algodón hidrogenados, precirol etc.), ácidos y alcoholes grasos

(ácido esteárico, palmítico, láurico; alcoholes estearílico, cetílico, cetosteárico etc.), ésteres de ácidos grasos (monoestearatos de propileno glicol y de sacarosa, diestearato de sacarosa etc.) y las ceras (cera blanca, cera de cachalote etc.). Se utilizan generalmente a una concentración de 10 a 50%.

5 En lo que se refiere a, los excipientes que permiten la liberación inmediata del principio activo, pueden elegirse entre los diluyentes (fosfato calcico, lactosa, etc.), los aglutinantes (celulosa microcristalina, almidones, polivinilpirrolidón etc.), los desintegrantes (almidones y almidones modificados, derivados celulósicos, derivados algínicos, pectinas etc.), los lubricantes y agentes de flujo (talco, estearato de magnesio, sílice coloidal etc.), agentes de enmascaramiento de gusto ( $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y sus derivados), aromas o colorantes.

10 Además de los componentes citados anteriormente, las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener igualmente otros excipientes tales como diluyentes (fosfato calcico, lactosa etc.), aglutinantes (celulosa microcristalina, almidones, polivinilpirrolidón etc.), desintegrantes (almidones y almidones modificados, derivados celulósicos, derivados algínicos, pectinas etc.), lubricantes y agentes de flujo (talco, estearato de magnesio, sílice coloidal etc.), agentes de enmascaramiento de gusto ( $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y sus derivados), aromas o colorantes así como agentes de película (ejemplo: derivados celulósicos, resinas metacrílicas, cloruro de polivinilo, nilones, etc.).

20 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden presentarse bajo una forma sólida y líquida. Es importante subrayar que los efectos beneficiosos de la invención deben ser observados, sea cual sea la presentación de la forma galénica. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede presentarse bajo la forma de jarabes, comprimidos, comprimidos multicapas, gránulos, micro gránulos, cápsulas, grageas etc., estando estas formas envueltas o no.

25 Las formas farmacéuticas de tipo grageas o cápsulas pueden contener por ejemplo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y prolongada. Gránulos de liberación prolongada pueden estar mezclados igualmente con una formulación de liberación inmediata y comprimidos en un comprimido.

30 La forma farmacéutica puede presentarse, por ejemplo, como una gragea, transparente u opaca, que contiene dos comprimidos de los cuales uno contiene la fracción que permite una liberación inmediata y el otro contiene la fracción que permite una liberación prolongada (comprimido que puede estar recubierto de una película que permita la liberación prolongada).

35 Otra presentación puede considerar grageas que contienen una mezcla de microgránulos de los cuales algunos pueden estar recubiertos por una película que permita la liberación prolongada del principio activo y los otros que permiten una liberación inmediata del principio activo.

40 La forma farmacéutica que contiene la asociación según la presente invención se presenta de preferencia como un comprimido doble o multicapas, más particularmente como comprimidos preparados por sometimiento a más de una compresión. El resultado de tal forma puede ser bien sea la de un comprimido con dos o más capas, bien sea la de un comprimido en el interior de otro comprimido, las dos partes liberan el principio activo de forma diferente.

De preferencia, cuando estos dos tipos de fracciones están presentes en una forma de comprimido bicapa, las composiciones farmacéuticas administrables por vía oral comprenden;

45 A. al menos una capa que comprende el principio activo y excipientes que permiten la liberación inmediata de dicho principio activo después de su administración, y

50 B. al menos una segunda capa que permite la liberación controlada del mismo principio activo, que comprende el principio activo y al menos un excipiente que permite retardar su liberación.

Tales composiciones farmacéuticas combinadas pueden prepararse según diversos métodos conocidos por el experto.

55 Más particularmente, estas composiciones farmacéuticas combinadas pueden presentarse bajo la forma de un comprimido en el cual al menos una capa A está acoplada con al menos una capa B. En este caso, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 60 1) preparación de mezclas homogéneas separadas a partir de los componentes de las capas A y B, y
- 2) compresión de las mezclas homogéneas obtenidas en 1) en una comprimidora multicapas.

Eventualmente, la preparación de las mezclas homogéneas obtenidas en la etapa 1) puede contener una etapa de granulación de algunos componentes.

65 Las comprimidoras multicapas que permiten preparar este tipo de comprimidos son las comprimidoras multicapas de tipo Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian, etc.

Los comprimidos multicapas están particularmente bien adaptados para la puesta en práctica de la presente invención.

Las investigaciones realizadas durante el desarrollo de nuevas composiciones farmacéuticas administrables en una sola toma diaria, han puesto en evidencia una repartición particular del principio activo entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación prolongada. En efecto, la presente invención se refiere muy particularmente a composiciones que comprenden de 10 a 70 mg de efletirizina, en las cuales la relación de las cantidades del principio activo entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación controlada está comprendida entre 3 y 0,025 y de preferencia entre 1,6 y 0,05. La determinación de las dos ecuaciones, definidas anteriormente, que delimitan las cantidades ideales de efletirizina en cada una de las fracciones de la composición tal como está definida para la invención ha sido elaborada a partir de los datos presentados en el ejemplo 6.

Otra ventaja inesperada y sorprendente según la presente invención, es que la asociación de al menos una fracción de liberación inmediata y de al menos una fracción de liberación controlada permite limitar o impedir la caída de la concentración plasmática máxima ( $C_{\max}$ ) así como limitar o impedir la modificación de la biodisponibilidad de la efletirizina, que el paciente tome o no una comida antes de la ingestión del medicamento, estando relacionada evidentemente la eficacia de este sistema a la repartición del principio activo entre las fracciones. Así, la presente invención se refiere muy particularmente a composiciones que comprenden de 10 a 70 mg de efletirizina, en las cuales la relación de las cantidades de principio activo entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación controlada está comprendida entre 3 y 0,025. El mantenimiento de la concentración plasmática máxima así como la de la biodisponibilidad de la efletirizina está particularmente observada para las nuevas composiciones farmacéuticas que responden a las ecuaciones presentadas anteriormente.

Los principales parámetros farmacocinéticos revelan que la toma de una comida no hace caer la  $C_{\max}$  y que la biodisponibilidad no está significativamente modificada para las composiciones según la invención que se exponen en los ejemplos 4, 5 y 6. El ejemplo 4 muestra en cuanto a él una influencia muy marcada de una toma de comida sobre los parámetros farmacocinéticos de una composición de liberación inmediata: la  $C_{\max}$  está disminuida de 42%. La biodisponibilidad está igualmente disminuida.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención. Tales composiciones farmacéuticas que combinan una fracción de liberación inmediata con una fracción de liberación prolongada pueden prepararse según diversos métodos convencionales bien conocidos en la literatura especializada.

Se utilizan las abreviaciones siguientes. LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata;  $C_{\max}$ : concentración plasmática máxima;  $t_{\max}$ : tiempo empleado para alcanzar la  $C_{\max}$ ; AUC: área bajo la curva. La AUC caracteriza la biodisponibilidad y puede expresarse en nanogramos hora por mililitro o en % con relación a la biodisponibilidad de la disolución de referencia.

#### Ejemplo 1

##### *Comprimidos de liberación prolongada (LP) clásicos dosificados con 30 mg de efletirizina*

Se realizaron nueve formulaciones de comprimidos dosificados con 30 mg de efletirizina y su composición se recoge en la tabla 1. La efletirizina está granulada con uno o varios excipientes y a este gránulo se añadieron los otros excipientes (fase externa). La mezcla se comprime a continuación.

(Tabla pasa a página siguiente)

# ES 2 285 088 T3

TABLA 1

*Composición de los comprimidos LP clásicos (A hasta I)*

| Componentes mg/comprimido                                                 |     |       |    |      |    |    |    |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|-------|----|------|----|----|----|
|                                                                           | A   | B     | C  | F    | G  | H  | I  |
| <b>Granulado:</b>                                                         |     |       |    |      |    |    |    |
| Efetirizina diclorohidrato                                                | 30  | 30    | 30 | 30   | 30 | 30 | 30 |
| Fosfato cálcico dibásico hidratado (Emcompres™)                           | 70  | 145,5 | 97 | 35   | -  | -  | 59 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1</sup> (Methocel K15 MCR™) <sup>2</sup>  | -   | 45    | 25 | -    | -  | -  | -  |
| Beta-ciclodextrina                                                        | -   | -     | -  | -    | 82 | 82 | -  |
| <b>Fase externa:</b>                                                      |     |       |    |      |    |    |    |
| Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1</sup> (MethocelK100 MCR™) <sup>3</sup>  | 160 | -     | -  | -    | -  | -  | -  |
| Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1</sup> (Methocel K15 MCR™) <sup>2</sup>  | -   | 75    | 75 | 33,3 | 70 | -  | -  |
| Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1</sup> (Methocel E4 MCR™) <sup>4</sup>   | -   | -     | -  | -    | -  | 40 | 50 |
| Celulosa microcristalina (Avicel pH 102™)                                 | -   | -     | -  | -    | -  | 45 | -  |
| Fosfato cálcico dibásico hidratado (Emcompress™)                          | 134 | -     | -  | -    | 15 | -  | 13 |
| Bicarbonato de sodio                                                      | -   | -     | -  | -    | -  | -  | -  |
| Estearato de magnesio                                                     | 4   | 3     | 2  | 1    | 2  | 2  | 2  |
| Sílice coloidal (Aerosil 200™)                                            | 2   | 1,5   | 1  | 0,7  | 1  | 1  | 1  |
| <sup>1</sup> USP sustitución tipo: 2208                                   |     |       |    |      |    |    |    |
| <sup>2</sup> viscosidad nominal (método EP) = 7382 mPa.s                  |     |       |    |      |    |    |    |
| <sup>3</sup> viscosidad nominal (método EP) = 18234 mPa.s                 |     |       |    |      |    |    |    |
| <sup>4</sup> viscosidad nominal (método EP) = 3000 mPa.s (USP: HPMC 2910) |     |       |    |      |    |    |    |

Estos comprimidos fueron el objeto de 3 estudios de biodisponibilidad sobre 8 voluntarios que recogen los comprimidos A, B y C (estudio A225), D (estudio A231) y E, F y G (estudio A244). La referencia utilizada fue cada vez una disolución de efetirizina administrada a la misma dosificación. Los principales parámetros farmacocinéticos relativos a estos estudios se recogen en las tablas 2 a 4.

TABLA 2

*Principales parámetros farmacocinéticos del estudio de biodisponibilidad A225.*

| Parámetros               | Disolución | A    | B    | C    |
|--------------------------|------------|------|------|------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml) | 526        | 111  | 139  | 150  |
| t <sub>max</sub> (h)     | 1          | 4    | 3,87 | 3,5  |
| AUC (ng.h/ml)            | 2777       | 1603 | 1880 | 2159 |
| AUC (% disolución)       | 100        | 57,7 | 67,7 | 77,4 |

## ES 2 285 088 T3

TABLA 3

*Principales parámetros farmacocinéticos del estudio de biodisponibilidad A231.*

| Parámetros         | Disolución | D    |
|--------------------|------------|------|
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 561        | 158  |
| $t_{\max}$ (h)     | 0,88       | 3,52 |
| AUC (ng.h/ml)      | 2891       | 2242 |
| AUC (% disolución) | 100        | 77,6 |

TABLA 4

*Principales parámetros farmacocinéticos del estudio de biodisponibilidad A244.*

| Parámetros         | Disolución | E    | F    | G    |
|--------------------|------------|------|------|------|
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 583        | 146  | 204  | 165  |
| $t_{\max}$ (h)     | 0,75       | 4    | 4    | 3,5  |
| AUC (ng.h/ml)      | 2827       | 1717 | 1989 | 1775 |
| AUC (% disolución) | 100        | 60,7 | 70,4 | 63   |

Para todas las formas LP, se puede observar una  $C_{\max}$  de alrededor de 3 a 5 veces más baja que la que corresponde a la disolución de referencia. La AUC es también más baja; para los comprimidos LP, solo alcanzó de 60 a 80% de la disolución de referencia.

### Ejemplo 2

*Administración de 2 veces 15 mg de efetirizina de liberación inmediata (LI) con 12 horas de intervalo*

Dos veces 15 mg de efetirizina en disolución se administraron a 12 voluntarios sanos con 12 horas de intervalo.

Los principales parámetros farmacocinéticos se recogen en la tabla 5.

TABLA 5

*Principales parámetros farmacocinéticos después de la administración de 2 veces 15 mg de efetirizina en disolución con 12 horas de intervalo*

| Parámetro              |      |
|------------------------|------|
| $C_{\max}$ (1) (ng/ml) | 307  |
| $C_{\max}$ (2) (ng/ml) | 305  |
| $t_{\max}$ (1) (h)     | 0,6  |
| $t_{\max}$ (2) (h)     | 12,6 |
| AUC (ng.h/ml)          | 2800 |

## ES 2 285 088 T3

### Ejemplo 3

*Simulaciones de farmacocinéticas a partir de los resultados de los ejemplos 1 y 2*

- 5 Teniendo en cuenta las cinéticas observadas para las formas LP (ejemplo1) y LI (ejemplo 2) y teniendo en cuenta el hecho de que se puede demostrar que es necesario asociar una forma LI a una forma LP para obtener una  $C_{\max}$  suficiente, se procedió a simulaciones. Estas simulaciones se llevaron sobre dosis a administrar bajo forma LI (5 y 10 mg) y bajo forma LP (20, 25 y 30 mg) de efetirizina para obtener una  $C_{\max}$  y una AUC próxima a las observadas después de la administración de 2 veces 15 mg con 12 horas de intervalo. Las formulaciones LP elegidas para estas  
10 simulaciones fueron las que daban las mejores AUC en el ejemplo 1, o sea las formulaciones C, D y F. Los principales parámetros cinéticos procedentes de estas simulaciones se recogen en las tablas 6 a 10.

TABLA 6

*Principales parámetros farmacocinéticos después de simulaciones que se basan sobre las cinéticas observadas en los ejemplos 1 y 2. Dosificación LI/LP: 5/25 mg*

| Parámetros         | Formulaciones LP |       |       |
|--------------------|------------------|-------|-------|
|                    | C                | D     | F     |
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 186,2            | 187,5 | 219,4 |
| $t_{\max}$ (h)     | 3,0              | 2,0   | 3,0   |
| AUC (ng.h/ml)      | 2201             | 2369  | 2083  |

TABLA 7

*Principales parámetros farmacocinéticos después de simulaciones que se basan sobre las cinéticas observadas en los ejemplos 1 y 2. Dosis LI/LP: 10/20 mg*

| Parámetros         | Formulaciones LP |       |       |
|--------------------|------------------|-------|-------|
|                    | C                | D     | F     |
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 233,9            | 246,5 | 258,4 |
| $t_{\max}$ (h)     | 1,5              | 1,5   | 2,0   |
| AUC (ng.h/ml)      | 2297             | 2404  | 2266  |

TABLA 8

*Principales parámetros farmacocinéticos después de simulaciones que se basan sobre las cinéticas observadas en los ejemplos 1 y 2. Dosis LI/LP: 10/25 mg*

| Parámetros         | Formulaciones LP |       |       |
|--------------------|------------------|-------|-------|
|                    | C                | D     | F     |
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 250,8            | 266,6 | 286,7 |
| $t_{\max}$ (h)     | 1,5              | 1,5   | 2,0   |
| AUC (ng.h/ml)      | 2645             | 2788  | 2548  |

TABLA 9

*Principales parámetros farmacocinéticos después de simulaciones que se basan sobre las cinéticas observadas en los ejemplos 1 y 2. Dosis LI/LP: 5/30 mg*

| Parámetros         | Formulaciones LP |       |       |
|--------------------|------------------|-------|-------|
|                    | C                | D     | F     |
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 211,9            | 210,4 | 251,7 |
| $t_{\max}$ (h)     | 3,0              | 2,0   | 3,0   |
| AUC (ng.h/ml)      | 2553             | 2762  | 2407  |

TABLA 10

*Principales parámetros farmacocinéticos después de simulaciones que se basan sobre las cinéticas observadas en los ejemplos 1 y 2. Dosis LI/LP: 10/30 mg*

| Parámetros         | Formulaciones LP |       |       |
|--------------------|------------------|-------|-------|
|                    | C                | D     | F     |
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 269,7            | 286,6 | 314,9 |
| $t_{\max}$ (h)     | 3,0              | 1,5   | 2,0   |
| AUC (ng.h/ml)      | 2995             | 3175  | 2871  |

Los mejores resultados, tanto para la  $C_{\max}$  como para la AUC, se obtuvieron para la dosificación LI/LP de 10/25 mg, especialmente a partir de la formulación LP: D (tabla 8)

#### Ejemplo 4

##### Administración de 60 mg de efetirizina LI: influencia de una comida

Una gragea que contenía 60 mg de efetirizina se administró a 20 pacientes en ayunas y a 22 pacientes que previamente habían tomado una comida grasa estandarizada. Los principales parámetros farmacocinéticos se recogen en la tabla 11.

TABLA 11

*Principales parámetros farmacocinéticos después de la administración de 60 mg de efetirizina en ayunas o después de la comida*

| Parámetros         | En ayunas | Después de la comida |
|--------------------|-----------|----------------------|
| $C_{\max}$ (ng/ml) | 1474      | 855                  |
| $t_{\max}$ (h)     | 0,77      | 3,03                 |
| AUC (ng.h/ml)      | 6354      | 5784                 |

Se puede observar una influencia muy marcada de una toma de comida: la  $C_{\max}$  está disminuida de 42%. La biodisponibilidad está igualmente disminuida

## ES 2 285 088 T3

### Ejemplo 5

*Administración de 10 mg de efletirizina LI conjuntamente con un comprimido LP dosificado con 25 mg*

En el curso de un ensayo cruzado, 12 voluntarios recibieron 3 tipos de tratamientos:

- 10 mg de efletirizina LI bajo forma de disolución y un comprimido LP de 25 mg de efletirizina (J) en ayunas.
- 10 mg de efletirizina LI bajo forma de disolución y un comprimido LP de 25 mg de efletirizina (J) después de una comida grasa estandarizada.
- 15 mg de efletirizina LI bajo forma de disolución 2 veces con 12 horas de intervalo.

La fórmula del comprimido LP con 25 mg de principio activo (J) utilizada en este estudio se recoge en la tabla 12. Los 3 primeros componentes son granulados. Los 3 últimos se añadieron a continuación y la mezcla se comprimó. El comprimido J toma la composición del comprimido F a la cual se añadió un agente de granulación, Povidone K 30<sup>TM</sup>.

TABLA 12

*Composición del comprimido LP dosificado con 25 mg de efletirizina (J)*

| Componentes                                                               | Comprimido J mg/comprimido |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Efletirizina diclorohidrato                                               | 25                         |
| Fosfato cálcico dibásico hidratado (Emcompres <sup>TM</sup> )             | 30                         |
| Polivinilpirrolidon (Povidone K 30 <sup>TM</sup> )                        | 1,7                        |
| Hidroxipropilmetilcelulosa <sup>1</sup> (Methocel K15 MCR <sup>TM</sup> ) | 28,4                       |
| Silice coloidal (Aerosil 200 <sup>TM</sup> )                              | 0,6                        |
| Estearato de magnesio                                                     | 0,8                        |

Los principales parámetros cinéticos se recogen en la tabla 13.

TABLA 13

*Principales parámetros farmacocinéticos después de la administración de 10 mg de efletirizina LI y de 25 mg de efletirizina LP en ayunas y después de la comida en comparación con la administración de 2 veces 15 mg de efletirizina LI con 12 horas de intervalo*

| Parámetro                    | LI/LP 10/25 mg |                      | LI 15 mg x 2 |
|------------------------------|----------------|----------------------|--------------|
|                              | en ayunas      | después de la comida |              |
| C <sub>max</sub> (1) (ng/ml) | 280            | 355                  | 307          |
| C <sub>max</sub> (2) (ng/ml) |                |                      | 305          |
| t <sub>max</sub> (1) (h)     | 1,5            | 4                    | 0,6          |
| t <sub>max</sub> (2) (h)     |                |                      | 12,6         |
| AUC (ng.h/ml)                | 2680           | 3031                 | 2801         |

De una manera sorprendente, contrariamente a lo que se había observado en el ejemplo 4, la toma de una comida no hace caer la C<sub>max</sub> y la biodisponibilidad no está significativamente modificada.

## ES 2 285 088 T3

De una manera también sorprendente, a pesar de la ausencia de agente alcalinizante en la formulación LP, la absorción *in vivo* se revela constante y por tanto independiente del pH contrariamente a lo que se había observado *in vitro* en los ensayos de disolución descritos en la solicitud de patente PCT/BE98/00033. Esta independencia del pH se traduce por las bajas variaciones inter-sujetos después de la administración de la forma LI/LP y los coeficientes de variación sobre la AUC son respectivamente de 23% y 17% en ayunas y después de la comida.

### Ejemplo 6

#### *Simulación de las superficies bajo la curva por asociaciones de formas LI y LP de efletirizina*

A partir de las farmacocinéticas obtenidas en el ejemplo 5, se realizaron simulaciones por asociaciones de diferentes concentraciones de efletirizina de formas LI y LP. Para cada una de estas asociaciones (forma LI de 0 a 20 mg y forma LP de 15 a 35 mg) la superficie bajo la curva se calculó en porcentaje con relación a la obtenida para la referencia LI 2 veces 15 mg. El límite de confianza con umbral de 90% para estos porcentajes se calculó y fue de 7%.

Pueden considerarse como bioequivalentes, las composiciones en las cuales la superficie bajo la curva expresada en porcentaje, teniendo en cuenta una variabilidad de 7%, se sitúan en los límites de 80 a 125%.

A partir de los datos obtenidos, una “modelización” se recogen las diferentes composiciones posibles de liberación inmediata y retardada, bioequivalentes de 2 x 15 mg de una forma de liberación inmediata ha permitido calcular las ecuaciones de dos rectas de regresión a partir de las composiciones directamente inferiores y superiores en los límites de confianza (80-125%).

Las dos rectas obtenidas están definidas por las ecuaciones siguientes:

$$Y = -0,6786X + 34 \quad (R^2 = 0.9918)$$

$$Y = -0,6636X + 23,924 \quad (R^2 = 0.9955)$$

para las cuales,

Y representa la cantidad de principio activo en miligramos (mg) en la fracción de liberación inmediata, y

X representa la cantidad de principio activo en miligramos (mg) en la fracción de liberación prolongada,

R<sup>2</sup> representa los coeficientes de correlación para las dos rectas.

Los valores por debajo de la recta de ecuación  $Y = -0,6636X + 34$  corresponden a composiciones de biodisponibilidad muy bajas y los que están por encima de la recta de ecuación  $Y = -0,6786X + 23,924$  corresponden a composiciones de biodisponibilidad muy elevadas. Por tanto hay que tener en consideración los valores comprendidos sobre o entre las dos rectas, que son por tanto bioequivalentes con la administración de una forma de liberación inmediata de 2 veces 15 mg LI.

Siendo lineales las farmacocinéticas, las ecuaciones de las rectas delimitan las composiciones bioequivalentes de dos administraciones con 12 horas de intervalo de otras dosis, o sea Z mg, se convierten:

$$Y = -0,6786X + 34 \text{ Z/15} \quad \text{ó} \quad Y = -0,6786X + 2,267 \text{ Z} \quad (\text{Eq.1})$$

$$Y = -0,6636X + 23,924 \text{ Z/15} \quad Y = -0,6636X + 1,595 \text{ Z} \quad (\text{Eq 2})$$

estando Z comprendida entre 5 y 25 y de preferencia entre 7 y 15.

Así, para Z = 25, Eq. 1 se convierte:

$$Y = -0,6786X + 56,675$$

y para Z = 5, Eq.2 se convierte:

$$Y = -0,6636X + 7,975$$

## Ejemplo 7

*Preparación bioequivalente de 2 administraciones de 10 mg de efletirizina bajo forma de liberación inmediata con 12 horas de intervalo*

TABLA 14

*Composición de un comprimido dosificado con 23,4 mg de efletirizina bioequivalente de 2 administraciones de 10 mg de efletirizina bajo forma de liberación inmediata con 12 horas de intervalo*

| Componentes                                                              | mg/comprimido |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Capa LP:</b>                                                          |               |
| Efletirizina diclorhidrato                                               | 16,7          |
| Fosfato cálcico dibásico hidratado (Emcompres™)                          | 30,0          |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K15 MCR™)                           | 28,6          |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 101™)                                | 8,3           |
| Sílice coloidal (Aerosil 200™)                                           | 0,6           |
| Estearato de magnesio                                                    | 0,8           |
| <b>Capa LI:</b>                                                          |               |
| Efletirizina diclorhidrato                                               | 6,7           |
| Lactosa monohidrato                                                      | 45,6          |
| Celulosa monocristalina (Avicel PH 102™)                                 | 26,5          |
| Sílice coloidal (Aerosil 200™)                                           | 0,4           |
| Estearato de magnesio                                                    | 0,8           |
| <b>Envoltura:</b>                                                        |               |
| Hidroxipropilmetilcelulosa + dióxido de titanio (White Opadry Y-1-7000™) | 4,95          |

## Ejemplo 8

*Preparación bioequivalente de 2 administraciones de 10 mg de efletirizina bajo forma de liberación inmediata con 12 horas de intervalo*

TABLA 15

*Composición de un comprimido dosificado con 16,4 mg de efletirizina bioequivalente de 2 administraciones de 7 mg de efletirizina bajo forma de liberación inmediata con 12 horas de intervalo*

| Componentes                                                              | mg/comprimido |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Capa LP:</b>                                                          |               |
| Efletirizina diclorhidrato                                               | 11,7          |
| Fosfato cálcico dibásico hidratado (Emcompres™)                          | 30,0          |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K15 MCR™)                           | 28,6          |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 101™)                                | 13,3          |
| Sílice coloidal (Aerosil 200™)                                           | 0,6           |
| Estearato de magnesio                                                    | 0,8           |
| <b>Capa LI:</b>                                                          |               |
| Efletirizina diclorhidrato                                               | 4,7           |
| Lactosa monohidrato                                                      | 46,6          |
| Celulosa monocristalina (Avicel PH 102™)                                 | 27,5          |
| Sílice coloidal (Aerosil 200™)                                           | 0,4           |
| Estearato de magnesio                                                    | 0,8           |
| <b>Envoltura:</b>                                                        |               |
| Hidroxipropilmetilcelulosa + dióxido de titanio (White Opadry Y-1-7000™) | 4,95          |

# REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, administrable por vía oral, que contiene la efletirizina como principio activo, **ca-**  
**racterizada** porque asocia al menos una fracción que permite una liberación inmediata de efletirizina y al menos una  
fracción que permite una liberación prolongada de efletirizina, estando las cantidades respectivas de principio activo  
en las dos fracciones los valores comprendidos sobre o entre las dos rectas definidas por las ecuaciones siguientes;

$$Y = -0,6786X + 56,675$$

$$Y = -0,6636X + 7,975$$

en las cuales,

Y representa la cantidad de efletirizina en miligramos (mg) en la fracción de liberación inmediata, y

X representa la cantidad de efletirizina en miligramos (mg) en la fracción de liberación prolongada, y

estando comprendida la cantidad total X + Y entre 10 y 70 mg, y la relación másica de las cantidades de principio  
activo entre la fracción de liberación inmediata y la fracción de liberación prolongada está comprendida entre 3 y  
0,025.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque puede administrarse en una sola toma diaria,  
obteniéndose el efecto terapéutico deseado.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque las dos fracciones están presentes bajo forma  
de comprimido bicapa.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la fracción que permite  
una liberación prolongada de la efletirizina contiene menos de 5% en peso de agente alcalinizante, peso con relación  
al peso total de la fracción.