



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 331 501**

② Número de solicitud: 200703002

⑤ Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **14.11.2007**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
05.01.2010

⑦ Solicitante/s: **Blanver Farmoquímica, Ltda.**
Rua Lucia 123, Parque São George
CEP 06708-170 Cotia, São Paulo, BR
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)-Instituto de
Tecnologia em Fármacos (FARMANGUINHOS)

⑦ Inventor/es: **Ticó Grau, José Ramón y**
Suñé Negre, José María

⑦ Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

⑤ Título: **Composición farmacéutica sólida de didanosina.**

⑦ Resumen:

Composición farmacéutica sólida de didanosina.

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica sólida de didanosina que comprende cristales de didanosina con un tamaño medio de partícula comprendido entre 50 y 500 micras, recubiertos por una capa de un recubrimiento entérico. La composición farmacéutica de la invención se puede preparar mediante un procedimiento simple, que comprende el recubrimiento de los cristales de didanosina con una capa entérica. Dicha composición y presenta una buena estabilidad del principio activo, así como una liberación apropiada en las condiciones presentes en la parte alta del tracto gastrointestinal. También se refiere al uso de dicha composición para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de didanosina para su administración por vía oral. La invención también se refiere a comprimidos y a cápsulas de gelatina dura que contienen dicha composición.

ES 2 331 501 A1

ES 2 331 501 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica sólida de didanosina.

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica sólida de didanosina que se puede emplear para la administración oral en forma de comprimidos o de cápsulas.

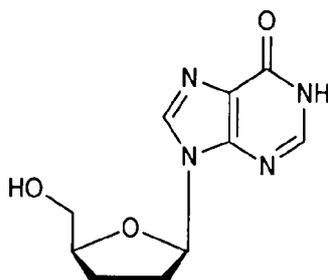
10 Estado de la técnica anterior

La didanosina es la denominación común internacional del principio activo 2',3'-dideoxiinosina que responde a la siguiente fórmula:

15

20

25



30

La didanosina es un nucleósido sintético que fue descrito por primera vez en la solicitud de patente europea EP-A-0206497. También se puede denominar dideoxiinosina, ddl o ddln.

La didanosina difiere de otros nucleósidos análogos ya que no tiene ninguna de las bases regulares, como por ejemplo adenina o guanina, sino que tiene un resto hipoxantina unido a un anillo de azúcar.

35

La didanosina presenta actividad antiviral y se emplea en el tratamiento de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

40

Generalmente la didanosina se encuentra disponible comercialmente en una variedad de formas orales de administración, como por ejemplo en forma de cápsulas gastroresistentes, comprimidos masticables dispersables, y como polvos para solución oral.

45

La didanosina es un sólido blanco que tiene un punto de fusión comprendido entre 160°C y 163°C. Según se indica en el artículo de B. D. Anderson *et al.*, Int. J. Pharm., 1988, 45, 27-37, la didanosina se puede considerar como un principio activo relativamente soluble en agua ya que tiene una solubilidad en agua de 27,3 mg/ml a una temperatura de 25°C y a un pH de aproximadamente 6.

50

También es bien conocido por el experto en la materia que dicho principio activo, al igual que otros derivados de nucleósidos, es inestable en condiciones de pH ácido. Así, por ejemplo, se ha descrito que el 10% de didanosina se descompone a hipoxantina en un periodo de tiempo inferior a 2 minutos a un pH por debajo de 3 y a una temperatura de 37°C.

55

Los productos resultantes de dicha hidrólisis no presentan actividad antiviral, y por ello los preparados farmacéuticos de didanosina que se comercializan deben evitar la hidrólisis del principio activo catalizada por el medio ácido que se encuentra en el estómago.

60

En la monografía sobre didanosina que la Organización Mundial de la Salud preparó para su inclusión en la Farmacopea Internacional (en inglés *The International Pharmacopoeia*), se encuentran descritas las impurezas conocidas y potenciales que pueden figurar en las composiciones de didanosina, entre las que se encuentra en primer lugar la hipoxantina, ya mencionada.

65

En el estado de la técnica se han desarrollado diferentes alternativas para mejorar la estabilidad de la didanosina frente a los ácidos. Por ejemplo, la incorporación de un tampón antiácido en la composición farmacéutica.

Un ejemplo de este último caso se encuentra descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0524579. En ella se describen comprimidos masticables que contienen una combinación de hidróxido magnésico con carbonato cálcico o con carbonato básico de sodio y de aluminio como sustancias tamponantes antiácidas.

ES 2 331 501 A1

Según se describe en el artículo de B. Damle *et al.*, Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 54, 255-261, la administración crónica de las composiciones de didanosina que incluyen compuestos antiácidos está asociada con efectos secundarios como el estreñimiento o la diarrea y puede estar contraindicada en pacientes con la función renal deteriorada.

5 Una alternativa al empleo de compuestos antiácidos consiste en la utilización de composiciones que están recubiertas con compuestos entéricos que protegen el principio activo durante su paso por el medio ácido del estómago.

En el estado de la técnica se han descrito pocas soluciones técnicas que se refieren a composiciones de didanosina recubiertas entéricamente.

10

Por ejemplo en la patente norteamericana US5225202 se describen composiciones farmacéuticas recubiertas entéricamente que contienen:

15

a) un núcleo, preferiblemente en forma de pellet, que comprende:

i. un principio activo sensible al medio ácido, que puede ser didanosina entre otros,

ii. un disgregante, y

20

iii. un agente tamponante para proporcionar una protección gástrica adicional, y

b) un a capa entérica sobre dicho núcleo que comprende:

25

i. el polímero ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y

ii. un plastificante.

30

En la solicitud de patente PCT WO-A-99/61002 se describe una composición farmacéutica con didanosina en forma cápsulas que contienen pequeñas perlas recubiertas entéricamente. Dichas perlas se obtienen por un procedimiento complejo que incluye las siguientes etapas:

35

a) granular en húmedo el principio activo con agentes disgregantes como la carboximetilcelulosa sódica y el almidón glicolato sódico,

b) extrusionar la masa húmeda,

40

c) esferonizar la masa extruida para formar las pequeñas perlas, en donde durante dicha etapa se espolvorea una mezcla seca de didanosina con excipientes apropiados,

d) secar las perlas,

45

e) aplicar la capa entérica sobre las pequeñas perlas en un procesador de lecho fluido, y

f) tratar las perlas con agentes antiadherentes como talco antes de introducirlas en las cápsulas.

50

En la solicitud de patente PCT WO-A-00/03696-A1 se describen comprimidos de didanosina recubiertos entéricamente que comprenden:

a) un núcleo en forma de comprimido que comprende:

55

i. didanosina como principio activo,

ii. un agente aglutinante o un diluyente,

iii. un agente disgregante, y

60

iv. un agente lubricante, y

b) un recubrimiento entérico alrededor de dicho núcleo que comprende:

65

i. un copolímero de ácido metacrílico, y

ii. un plastificante.

ES 2 331 501 A1

En la solicitud de patente PCT WO-A-2006/054175 se describen formas sólidas farmacéuticas de didanosina que comprenden:

- a) un núcleo que contiene el principio activo, almidón glicolato sódico y carboximetilcelulosa sódica, talco,
- b) una capa protectora de hidroxipropilmetilcelulosa depositada sobre el núcleo, y
- c) una capa entérica

En el artículo de Damle *et al.*, ya mencionado, se comparan los datos farmacocinéticos de dos composiciones recubiertas entéricamente, minicomprimidos y perlas, con los de comprimidos masticables que contienen sustancias antiácidas. De los resultados de dicho estudio se concluye que:

- las composiciones entéricas conducen a unos niveles máximos (C_{MAX}) en plasma sustancialmente más bajos, aproximadamente un 40%, que los obtenidos con los comprimidos masticables,
- el tiempo para obtener la máxima concentración (t_{MAX}) pasa de aproximadamente 0,67 horas para los comprimidos masticables a 1,33 horas para las perlas entéricas, y a 2,83 horas para los comprimidos entéricos, y
- el área debajo de la curva que representa la concentración en plasma frente al tiempo (AUC) es equivalente para todas las formulaciones ensayadas.

Se observa pues que las composiciones entéricas descritas en el estado de la técnica son una alternativa para la administración crónica de didanosina. Sin embargo también es evidente que las formas farmacéuticas entéricas descritas en el estado de la técnica presentan inconvenientes para una implementación industrial satisfactoria, ya que para la preparación de las mismas se requiere el empleo de procedimientos que constan de múltiples fases, generalmente en equipos diferentes, con la consiguiente manipulación de múltiples productos, y la pérdida de rendimiento, así como la eventual generación de impurezas debido a la descomposición del principio activo a lo largo del proceso productivo.

Así pues, subsiste la necesidad de disponer de composiciones farmacéuticas sólidas alternativas de didanosina que se puedan preparar mediante procedimientos más simples, manteniendo una estabilidad y una liberación del principio activo apropiadas.

Objeto de la invención

Los autores de esta invención han descubierto una nueva composición farmacéutica sólida de didanosina que se puede preparar mediante un procedimiento más simple que los descritos en el estado de la técnica, y que además presenta una buena estabilidad y una liberación del principio activo apropiada.

El objeto de la invención es una composición farmacéutica sólida de didanosina.

Forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de la mencionada composición.

También forma parte del objeto de la invención la composición farmacéutica obtenible mediante el procedimiento de la invención.

Asimismo forma parte del objeto de la invención, el uso de la composición farmacéutica para la preparación de formas sólidas de didanosina para su administración por vía oral.

Forma parte también del objeto de la invención una cápsula de gelatina dura que comprende la mencionada composición.

También forma parte del objeto de la invención un comprimido de didanosina que comprende la mencionada composición

Descripción detallada de la invención

El objeto de la invención es una composición farmacéutica sólida de didanosina que comprende:

- a) un núcleo que consiste en cristales de didanosina con un tamaño medio de partícula comprendido entre 50 y 500 micras, y
- b) una capa entérica sobre dicho núcleo que comprende un polímero entérico.

ES 2 331 501 A1

Los autores de esta invención han desarrollado una nueva composición farmacéutica de didanosina en la que la capa entérica se aplica directamente sobre los cristales del principio activo, reduciendo de este modo la manipulación de productos y minimizando el número de equipos industriales necesarios para su fabricación.

5

El principio activo

El principio activo didanosina se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente EP-A-206497.

10

En la composición de la invención, los cristales de didanosina pueden ser de cualquier forma cristalina del mismo, incluyendo polimorfos, como por ejemplo los polimorfos descritos en el artículo de R. Bettini *et al.* presentado en el 2007 AAPS Annual Meeting & Exposition en San Diego (EE.UU.).

15

El tamaño medio de los cristales de didanosina está comprendido entre 50 y 500 micras, preferiblemente entre 100 y 350 micras, más preferiblemente entre 150 y 300 micras, y aún más preferiblemente entre 200 y 250 micras.

20

En el contexto de la invención, el tamaño medio de los cristales se refiere al tamaño medio en volumen tal como se describe en el capítulo 3 del libro F. A. Zenz, D. F. Othmer, Fluidization and Fluid Particle Systems, Reinhold Publishing Corp. 1960. Dicho parámetro es uno de los parámetros que proporcionan habitualmente los equipos empleados para la determinación del tamaño de partículas como por ejemplo el equipo de la serie COULTER COUNTER® LS de la compañía Beckman Coulter.

25

La capa entérica

30

La capa entérica también se puede denominar película entérica o recubrimiento entérico, y es aquel recubrimiento que permanece intacto en el estómago, pero que se disuelve una vez llega al intestino delgado y libera el contenido de la forma de dosificación. También se suele denominar recubrimiento gastrorresistente porque puede atravesar el estómago de forma sustancialmente inalterada.

35

Así pues, el propósito de una capa entérica es retrasar la liberación de principios activos que son inactivados por el contenido del estómago, por ejemplo didanosina, o que pueden causar náuseas o el sangrado debido a la irritación de la mucosa gástrica, por ejemplo la aspirina o esteroides entre otros.

40

La acción de los recubrimientos entéricos es el resultado de la diferencia en la composición del entorno gástrico y del entorno intestinal con relación al pH y a las propiedades enzimáticas. Así, los recubrimientos entéricos que se emplean habitualmente permanecen inalterados en las condiciones de pH del estómago, y por el contrario se disuelven rápidamente cuando el pH aumenta a valores superiores a 4, que es el pH que se encuentra en el intestino.

La capa entérica comprende un polímero entérico

45

El polímero entérico se puede seleccionar, por ejemplo, entre el grupo formado por: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente el polímero entérico es un copolímero del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico, tales como Eudragit® L-30 D-55, Eudragit® L12-5, Eudragit® L100.

50

Por ejemplo el polímero entérico Eudragit® L-30 D-55 es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1 que es soluble en agua. El Eudragit® L12-5 y el Eudragit® L100 son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo en proporción molar 1:1 solubles en acetona y alcoholes.

55

En la composición de la invención preferiblemente se emplea un polímero entérico seleccionado entre el grupo formado por copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1, y copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo en proporción molar 1:1.

60

Los polímeros entéricos basados en copolímeros del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico se pueden combinar con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico, como por ejemplo copolímeros de la serie Eudragit® NE y de la serie Eudragit® NM. Entre ellos se pueden mencionar el Eudragit® NE-30D, Eudragit® NE-40D, y el Eudragit® NM-30D, que son copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

65

En una realización preferida, la capa entérica está formada por una mezcla de un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1, y un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Un ejemplo de dicha realización preferida es la combinación de los polímeros entéricos Eudragit® L-30 D-55 y Eudragit® NE-30D.

ES 2 331 501 A1

Los polímeros empleados para preparar capas entéricas son generalmente solubles o dispersables en acetona, alcoholes o en agua, de modo que para su aplicación se pueden preparar soluciones o dispersiones de los mismos en dichos disolventes.

5 La cantidad de polímero entérico que se aplica habitualmente está comprendida entre el 10% y el 50% en peso sobre el peso de didanosina, preferiblemente entre el 15% y el 35%, y aún más preferiblemente entre el 28% y el 22%.

La capa entérica puede contener además agentes auxiliares para modificar las características físicas de la misma, para mejorar la compatibilidad química con el principio activo, y/o para incorporar atributos estéticos a la formulación de la invención.

Entre los agentes auxiliares que se pueden emplear se encuentran plastificantes, compuestos alcalinos, pigmentos y/o colorantes.

15 Un plastificante es una sustancia que se acostumbra a emplear para mejorar las propiedades mecánicas de la película formada por una sustancia de tipo polimérico.

Los plastificantes se incorporan generalmente a la capa entérica para regular las propiedades físicas de la película, y conferir flexibilidad a la misma para adaptarse a los cristales de didanosina que se recubren.

20 El plastificante se puede seleccionar, por ejemplo, entre: polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, simeticona, triacetina, ésteres del ácido cítrico como el citrato de tributilo, ésteres del ácido sebácico como el sebacato de dibutilo, ésteres del ácido ftálico como el ftalato de dimetilo, mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino, ácidos grasos de cadena larga, y/o mezclas de los mismos.

25 Preferiblemente el plastificante se selecciona entre el grupo formado por citrato de trietilo, ftalato de dimetilo y sebacato de dibutilo, y más preferiblemente el plastificante es citrato de trietilo.

30 El contenido de plastificante puede estar comprendido entre el 3% y el 30% en peso sobre el peso del polímero entérico, y más típicamente entre el 10% y el 25%.

35 En el caso de emplear polímeros entéricos que están formados por monómeros ácidos, como por ejemplo, ácido acrílico o ácido metacrílico, la capa entérica contiene generalmente compuestos alcalinos para neutralizar dicha acidez, como por ejemplo, hidróxido sódico, trometamina, trietanolamina, arginina o lisina. Preferiblemente se emplea un compuesto alcalino seleccionado entre el grupo formado por hidróxido sódico, trometamina, arginina y lisina, más preferiblemente se selecciona entre el grupo formado por hidróxido sódico y trometamina.

40 La capa entérica también puede contener pigmentos o colorantes para modificar el grado de opacidad de la misma y/o conferir atributos estéticos a la formulación de la invención. Entre los pigmentos y colorantes apropiados se pueden mencionar: talco, dióxido de titanio, carbonato cálcico, óxido de zinc, óxidos de hierro, alúmina, óxido de cromo verde, extracto de cochinilla, ferrocianuro férrico, mica, pirogalol, polvo de cobre, polvo de bronce, oxiclورو de bismuto, beta-caroteno, tartracina, azul brillante FCF, o eritrosina.

45 Preferiblemente el pigmento se selecciona entre el grupo formado por talco y dióxido de titanio.

50 La capa entérica se puede aplicar empleando equipos bien conocidos por el experto en la materia y que se describen, por ejemplo, en el libro sobre tecnología farmacéutica: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 [ISBN 0 683 306472]. Entre ellos se pueden mencionar diferentes modelos de procesadores de lecho fluido. Por ejemplo:

- el tipo granulador en el que la pulverización de la solución o dispersión que contiene el polímero entérico y eventualmente los agentes auxiliares sobre las partículas sólidas tiene lugar desde la parte superior del equipo,
- el tipo Wurster en el que la pulverización tiene lugar desde la parte inferior, y
- el tipo rotor, en el que la pulverización es tangencial.

60 La composición de la invención puede contener aglomerados de cristales recubiertos con la capa entérica que se pueden formar durante el proceso de fabricación por la adhesión entre los cristales de didanosina propiciada por la capa entérica que no se ha secado completamente. Se puede dar el caso también que en el interior de los aglomerados se encuentren cristales que no estén totalmente cubiertos por una capa entérica, si bien los aglomerados como tales sí que están recubiertos sustancialmente con una capa entérica.

65

ES 2 331 501 A1

La capa aislante

En una realización preferida la composición de la invención comprende una capa aislante entre los cristales de didanosina y la capa entérica, en donde dicha capa aislante comprende un agente filmógeno.

5

En este caso, la capa aislante se aplica directamente sobre cristales de didanosina empleando un equipo como los que se mencionan en el libro Remington, ya citado, por ejemplo un procesador de lecho fluido del tipo Wurster. Una vez aplicada la capa aislante, los cristales de didanosina recubiertos se secan en el mismo equipo.

10 La capa aislante se aplica sobre los cristales de didanosina empleando soluciones o dispersiones en agua o disolventes orgánicos de un agente filmógeno.

15 El agente filmógeno es generalmente un compuesto polimérico inerte como, por ejemplo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, y/o sus mezclas.

20 En las composiciones de la invención, el agente filmógeno preferiblemente se selecciona entre el grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y etilcelulosa, más preferiblemente es hidroxipropilmetilcelulosa.

Eventualmente, con el fin de incrementar las propiedades reguladoras de la capa aislante, dicha capa aislante puede contener además agentes auxiliares como por ejemplo compuestos alcalinos con propiedades antiácidas.

25 Entre los compuestos alcalinos se pueden citar, por ejemplo, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido sódico, carbonato sódico, trometamina, trietanolamina, arginina, lisina, y/o sus mezclas. Preferiblemente, el compuesto alcalino se selecciona entre el grupo formado por trometamina, arginina, lisina, carbonato magnésico, y/o sus mezclas.

30 La capa aislante se aplica generalmente en una cantidad comprendida entre 5 y 15 mg/cm², y generalmente su espesor no es menor de 2 micras.

Procedimiento de preparación

35 El procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica sólida de la invención resulta sustancialmente más simple que los procedimientos descritos para la preparación de formas orales entéricas de didanosina.

40 El procedimiento para la preparación de la composición de la invención comprende:

a) colocar los cristales de didanosina en un procesador de lecho fluido y mantenerlos a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C,

45 b) aplicar una capa entérica que comprende un polímero entérico, y

c) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa entérica.

50 La capa entérica se puede aplicar empleando una solución o dispersión de un polímero entérico en agua o en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable. Como ya se ha mencionado anteriormente, la capa entérica puede comprender además agentes auxiliares para modificar las características físicas de la misma, para mejorar la compatibilidad química con el principio activo, y/o para incorporar atributos estéticos a la formulación de la invención.

55 Entre los polímeros entéricos que se pueden emplear, se pueden mencionar por ejemplo: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico, tales como Eudragit[®] L-30 D-55, Eudragit[®] L12-5, Eudragit[®] L100, y/o mezclas de los mismos.

60 Como ya se ha mencionado anteriormente, los polímeros entéricos basados en copolímeros del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico se pueden combinar con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico.

65 Entre los agentes auxiliares que se pueden emplear se encuentran plastificantes, compuestos alcalinos, pigmentos y/o colorantes.

En el procedimiento de la invención, resulta preferible añadir un agente lubricante, como por ejemplo estearato de magnesio, o un agente deslizante, como por ejemplo dióxido de silicio, para facilitar la suspensión de los cristales de

ES 2 331 501 A1

didanosina en el procesador de lecho fluido. La cantidad de dicho agente está comprendida generalmente entre el 0,2% y el 0,5% en peso sobre el peso de los cristales de didanosina.

5 Es bien conocido por el experto en la materia, que para aumentar el espesor de la capa entérica se puede aumentar la cantidad de solución o dispersión de sustancia entérica a aplicar, o bien repetir las etapas b) y c) las veces que se consideren necesarias.

10 Generalmente, los cristales recubiertos con la capa entérica se secan durante 2 horas a una temperatura de 40°C, o bien durante 24 horas a temperatura ambiente.

En una realización preferida, el procedimiento de la invención comprende las siguientes etapas:

- 15 a) colocar los cristales de didanosina en un procesador de lecho fluido y mantenerlos a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C,
- b) aplicar una capa aislante que comprende un agente filmógeno,
- 20 c) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa aislante,
- d) aplicar una capa entérica que comprende un polímero entérico, y
- e) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa entérica.

25 También en este caso se puede ajustar el espesor de la capa aislante y de la capa mediante la repetición de las etapas b) y c), y d) y e) respectivamente.

Los cristales recubiertos con la capa entérica se pueden secar bajo las condiciones ya mencionadas.

30 A modo de ejemplo, a continuación se describe un procedimiento que se puede emplear para preparar dicha composición.

35 Los cristales de didanosina se colocan en un procesador de lecho fluido de tipo Wurster, por ejemplo modelo UNIGLATT o GLATT GPCG de la compañía Glatt (Suiza) o el AEROMATIC MULTIPROCESSOR de la compañía GEA (Alemania) o el modelo HÜTTLIN HKC5 de la compañía Hüttlin (Alemania), y se mantienen a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

40 A continuación se pulveriza sobre ellos una solución o una dispersión concentrada de un polímero entérico en agua o en un disolvente orgánico, que eventualmente contiene plastificantes para regular las propiedades de la película, y pigmentos para modificar el grado de opacidad de la misma. En el caso de emplear polímeros que están formados por monómeros ácidos, como por ejemplo ácido acrílico o metacrílico, se emplea generalmente una sustancia alcalina, que puede ser de tipo orgánico como la trometamina, la arginina o la lisina.

45 Una vez se han recubierto los cristales con la capa entérica, se pueden secar durante 2 horas a 40°C o bien durante 24 horas a temperatura ambiente. Finalmente, si se considera conveniente, se pueden separar por tamizado en fracciones de distinto tamaño.

50 La composición de la invención así obtenida se puede mezclar con excipientes apropiados de acuerdo con técnicas convencionales y dosificar en máquinas encapsuladoras para preparar cápsulas de gelatina dura, o bien comprimir en máquinas rotatorias de compresión. En cada caso se emplean los excipientes adecuados, que el experto en la materia conoce bien.

55 En el libro sobre tecnología farmacéutica Remington, ya citado, se encuentra información abundante sobre las máquinas encapsuladoras y las máquinas para producir comprimidos.

En el caso de aplicar una capa aislante adicional sobre los cristales de didanosina antes de aplicar la capa entérica, se puede seguir por ejemplo el siguiente procedimiento.

60 Los cristales de didanosina se colocan en un procesador de lecho fluido de tipo Wurster y se mantienen a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

A continuación se pulveriza una solución o una dispersión concentrada de un agente filmógeno en agua o en un disolvente orgánico.

65 El agente filmógeno es generalmente un compuesto polimérico inerte como por ejemplo polietilenglicol, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, y/o sus mezclas.

ES 2 331 501 A1

Eventualmente, con el fin de incrementar las propiedades reguladoras de la capa aislante, dicha solución o dispersión puede contener sustancias con propiedades antiácidas como por ejemplo los compuestos inorgánicos: óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido sódico, carbonato sódico, o los compuestos orgánicos: trometamina, arginina o lisina.

5

Una vez secados los cristales recubiertos con la capa aislante se procede a la incorporación de la capa entérica de acuerdo con el procedimiento ya mencionado.

10

Los cristales de didanosina recubiertos así obtenidos tienen una granulometría superior a la de los cristales de didanosina que se han empleado para su preparación. Por ejemplo, en el caso de emplear cristales de didanosina con un tamaño medio comprendido entre 100 y 350 micras, los cristales de didanosina recubiertos tienen un tamaño medio comprendido entre 450 y 800 micras.

15

La composición de la invención así obtenida se puede mezclar con excipientes apropiados de acuerdo con técnicas convencionales y dosificar en máquinas encapsuladoras para preparar cápsulas de gelatina dura, o bien comprimir en máquinas rotatorias de compresión.

20

También forma parte del objeto de la invención la composición farmacéutica sólida obtenible mediante el procedimiento de la invención.

Utilización de las composiciones

25

Forma parte del objeto de la invención la utilización de las composiciones de la invención para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de didanosina para su administración por vía oral, como por ejemplo cápsulas de gelatina dura, comprimidos, o sobres para solución oral. Entre ellas resultan preferidos las cápsulas de gelatina dura y los comprimidos.

30

También forma parte del objeto de la invención una cápsula de gelatina dura que comprende una cantidad de la composición sólida de la invención que sea suficiente para proporcionar una dosis unitaria efectiva de didanosina.

35

La dosis unitaria efectiva de didanosina se encuentra generalmente entre 100 y 600 mg, preferiblemente entre 200 y 500 mg, y aún más preferiblemente entre 300 y 400 mg.

40

La composición de la invención se puede mezclar con un agente auxiliar como por ejemplo agentes antiadherentes o deslizantes como el dióxido de silicio, o talco, para facilitar la manipulación. A continuación se puede dosificar en cápsulas de gelatina dura mediante el empleo de máquinas encapsuladoras como las que se describen, por ejemplo, en el libro Remington citado anteriormente.

45

Las cápsulas de la invención comprenden una composición de la invención que contiene cristales de didanosina recubiertos directamente con una capa entérica. En una realización preferida, las cápsulas están rellenas de una composición que contiene cristales de didanosina recubiertos con una capa aislante situada entre los cristales de didanosina y la capa entérica.

En una realización preferida la cápsula de gelatina dura contiene una composición de la invención que comprende cristales de didanosina recubiertos directamente por una capa entérica y que tiene la siguiente composición:

50

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina, y
- una capa entérica que comprende un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

55

En una realización más preferida la cápsula de gelatina dura contiene una composición que comprende cristales de didanosina que tienen además una capa aislante entre el núcleo formado por cristales de didanosina y la capa entérica, y que tiene la siguiente composición:

60

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina,
- una capa aislante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, trometamina y carbonato magnésico, y
- una capa entérica que comprende un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

65

ES 2 331 501 A1

En una realización particularmente preferida la cápsula de gelatina dura contiene una composición de la invención formada por cristales de didanosina recubiertos directamente por una capa entérica y que tiene la siguiente composición:

	Componente	Cantidad (mg)
5		
	Núcleo	
	Didanosina	400
10		
	Capa entérica	
	copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1	280
15		
	(Eudragit® L-30-D55)	
	Citrato de trietilo	20
25		
	Trometamina	15
	Talco	10
30		
	Dióxido de titanio	5

En una realización aún más preferida la cápsula de gelatina dura contiene cristales de didanosina que tienen además una capa aislante entre el núcleo formado por cristales de didanosina y la capa entérica, en donde la capa aislante tiene la siguiente composición:

	Componente	Cantidad (mg)
40		
	Capa aislante	
45	Hidroxipropilmetilcelulosa	50
	Trometamina	15
50	Carbonato magnésico	5

Forma parte también del objeto de la invención un comprimido que comprende una cantidad de la composición sólida de la invención que sea suficiente para proporcionar una dosis unitaria efectiva de didanosina, y al menos un agente auxiliar.

La dosis unitaria efectiva de didanosina se encuentra generalmente entre 100 y 600 mg, preferiblemente entre 200 y 500 mg, y aún más preferiblemente entre 300 y 400 mg.

Los comprimidos de la invención contienen cristales de didanosina recubiertos directamente con una capa entérica. En una realización preferida, los cristales de didanosina están recubiertos con una capa aislante situada entre los cristales de didanosina y la capa entérica.

Entre los agentes auxiliares o excipientes adecuados para la preparación de los comprimidos que contienen las matrices de la invención se pueden citar amortiguadores, diluyentes, disgregantes, lubricantes, antiadherentes, etc.

ES 2 331 501 A1

Los agentes amortiguadores son excipientes que se emplean como mezcla interparticular para evitar la rotura de la capa entérica que recubre los cristales durante el proceso de compresión. Como agentes amortiguadores se pueden mencionar celulosa y sus derivados, almidones, y gomas (por ejemplo, la goma arábica). Preferiblemente se emplea goma arábica en polvo.

5

Los diluyentes son excipientes que facilitan la compresión de materiales pulverulentos y dotan de resistencia a los comprimidos. Como diluyentes adecuados pueden utilizarse, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dicálcico, PVP (polivinilpirrolidona), hidroxipropilcelulosa (HPC), almidón pregelatinizado, almidón fluente seco y mezclas de los mismos. Diluyentes preferidos a los efectos de la presente invención son celulosa microcristalina (por ejemplo, MICROCEL® o AVICEL®), lactosa monohidrato, fosfato dicálcico (anhidro o dihidratado), mezclas de lactosa/PVP (por ejemplo, LUDIPRES®), o mezclas de celulosa microcristalina y lactosa (por ejemplo, CELLACTOSE®).

10

Los disgregantes son excipientes que provocan una rápida rotura del comprimido cuando éste se introduce en medio acuoso, y también una rápida disgregación de los gránulos, de manera que se produce una rápida liberación del principio activo. Entre los disgregantes pueden citarse el almidón de diferentes tipos, y los disgregantes energéticos eventualmente reticulados, tales como crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y polímeros derivados de ácido acrílico.

15

Los lubricantes y antiadherentes son excipientes que reducen las tensiones interparticulares y favorecen la formación del comprimido, y también impiden la adhesión de las partícula. Entre ellos pueden mencionarse el talco, las sales alcalinotérricas del ácido esteárico, especialmente los estearatos magnésico y cálcico, el ácido esteárico, PEG 4000 y 6000 y el fumarato de estearilo. Uno de los antiadherentes más empleados es la sílice coloidal.

20

En manuales de consulta accesibles para el experto en la materia, como el libro Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition, London, Pharmaceutical Press, 2003 [ISBN 0 85369 472 9], se encuentra información sobre las características de los excipientes descritos, y en la mayoría de los casos también figuran ejemplos de las denominaciones comerciales bajo las que se pueden encontrar dichos productos en el mercado.

25

En una realización preferida el comprimido comprende una composición de la invención que comprende cristales de didanosina recubiertos directamente por una capa entérica y que tiene la siguiente composición:

30

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina, y
- una capa entérica que comprende un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

35

En una realización más preferida el comprimido comprende una composición que comprende cristales de didanosina que tienen además una capa aislante entre el núcleo formado por cristales de didanosina y la capa entérica, y que tiene la siguiente composición:

40

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina,
- una capa aislante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, trometamina y carbonato magnésico, y
- una capa entérica que comprende un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

45

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 331 501 A1

En una realización particularmente preferida el comprimido contiene cristales de didanosina recubiertos directamente por una capa entérica y tiene la siguiente composición:

	Componente	Cantidad (mg)
5		
	Núcleo	
	Didanosina	400
10	Capa entérica	
	copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1 (Eudragit® L-30-D55)	280
15		
20	Citrato de trietilo	20
25	Trometamina	15
	Talco	10
30	Dióxido de titanio	5
	Agentes auxiliares	
	Almidón de arroz	15
35	Goma arábiga	50
	Croscarmelosa sódica	10
40	Estearato magnésico	5

45 Los agentes auxiliares se mezclan con los cristales de didanosina recubiertos entéricamente antes de pasar a la máquina comprimadora.

En una realización aún más preferida el comprimido contiene cristales de didanosina que tienen además una capa aislante entre el núcleo formado por cristales de didanosina y la capa entérica, en donde la capa aislante tiene la siguiente composición:

	Componente	Cantidad (mg)
55	Capa aislante	
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50
	Trometamina	15
60	Carbonato magnésico	5

65 *Ensayos de estabilidad y gastrorresistencia*

Se han efectuado ensayos de estabilidad con una composición de la invención que comprendía cristales de didanosina recubiertos entéricamente. Las condiciones de estabilidad han sido: una temperatura de 25°C y bajo una humedad

ES 2 331 501 A1

relativa del 60%. En las mismas condiciones se ensayaron las perlas matriciales recubiertas entéricamente que se encuentran en las cápsulas de gelatina dura del medicamento VIDEX.

5 Sorprendentemente, se ha observado que en el ensayo de estabilidad la composición de la invención genera una cantidad sustancialmente menor de impurezas que dichas perlas matriciales.

A los 6 meses, el contenido de impurezas en la composición de la invención ha aumentado un 7,7%, mientras que en las perlas matriciales ha aumentado un 16,3%.

10 También se han efectuado ensayos de gastrorresistencia con cápsulas de gelatina dura que contenían una formulación de la invención que comprendía cristales de didanosina recubiertos entéricamente y con las cápsulas de gelatina dura del medicamento VIDEX según el procedimiento descrito en la Farmacopea Norteamericana (US Pharmacopeia) empleando el aparato 1 o el aparato 2 y a una velocidad de 100 rpm a pH 1,5, correspondiente al pH gástrico, y a pH 6,8 de la solución de tampón fosfato, correspondiente al pH del intestino. Se han sacado muestras periódicamente, y
15 el contenido de didanosina se analizó espectrofotométricamente.

Se ha observado que la composición de la invención que comprende cristales de didanosina recubiertos entéricamente tiene un comportamiento sustancialmente equivalente al de las perlas matriciales.

20 A las dos horas en medio ácido, el porcentaje de didanosina liberada en ambas muestras es nulo, mientras que en medio tamponado a pH 6,8, en ambos casos se libera un porcentaje de didanosina superior al 90%, 91% en el caso de la composición de la invención y un 93% en el caso de las perlas matriciales.

25 Así pues, la composición de la invención tiene un comportamiento de liberación de didanosina análogo al del medicamento VIDEX, a pesar de tener una estructura sustancialmente más sencilla.

Además, el procedimiento para la preparación de la composición de la invención tiene la ventaja de que es simple, ya que solamente requiere el empleo de un procesador de lecho fluido, lo que facilita el escalado y la implementación industrial del mismo.

30

Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

Ejemplos

35

Ejemplo 1

Preparación de una composición de acuerdo con la invención con capa aislante y capa entérica

40 En un procesador de lecho fluido de tipo Wurster se colocaron 400 g de didanosina cristalina con una tamaño medio de partícula de 90 micras y se mantuvieron a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

45 Se preparó una dispersión acuosa concentrada que contenía 50 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 5 g de carbonato magnésico, y 15 g de trometamina, y con dicha dispersión se procedió a recubrir los cristales de didanosina en el procesador de lecho fluido de tipo Wurster aplicando la capa aislante según el procedimiento convencional.

La dispersión filmógena se aplicó lentamente, debido a la solubilidad de la didanosina en agua.

50 Una vez finalizada la aplicación de la capa aislante, se procedió al secado de los cristales recubiertos en el mismo procesador de lecho fluido a una temperatura de 40°C durante 2 horas.

A continuación se preparó una dispersión acuosa que contenía: 280 g de Eudragit L-30 D55®, 20 g de citrato de trietilo, 15 g de trometamina, 10 g de talco y 5 g de dióxido de titanio.

55 Seguidamente se aplicó dicha dispersión acuosa sobre los cristales de didanosina recubiertos con la capa aislante en un lecho fluido de tipo Wurster según el procedimiento convencional, y con las siguientes condiciones:

Temperatura de aire de entrada 35 - 55°C

60 Temperatura aire de salida 25 - 45°C

Presión de atomización 1-2 bares

Velocidad bomba aplicación 1,3 a 1,7

65

Posición compuerta salida de aire 50

ES 2 331 501 A1

Temperatura del producto 20°C - 30°C

Flujo de entrada de aire 45 - 90 m³/h

5 Una vez finalizada la aplicación de la capa entérica, los cristales recubiertos se secaron en el mismo procesador de lecho fluido.

Se obtuvieron aproximadamente 640 g de cristales recubiertos entéricamente.

10 Se repitió el Ejemplo 1 y se observó una buena repetibilidad en los resultados.

Ejemplos 2 a 17

15 *Preparación de otras composiciones de acuerdo con la invención con capa aislante y capa entérica*

Siguiendo métodos similares al descrito en el ejemplo 1 se prepararon composiciones de didanosina de acuerdo con la invención, que tenían composiciones distintas de la capa aislante y de la capa entérica, tal como se muestra en las Tablas I a IV:

20

TABLA I

25

Componente	2	3	4	5
Didanosina	400	400	400	400
MgCO ₃	5	5	5	5
Trometamina	15	15	-	-
Lisina	-	-	15	15
Arginina	-	-	-	-
HPMC	-	-	50	-
PVP	50	-	-	50
PEG 6000	-	50	-	-
Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	20	20	20	20
Trometamina	15	15	15	15
Talco	10	10	10	10
Dióxido de titanio	5	5	5	5

65

ES 2 331 501 A1

TABLA II

Componente	6	7	8	9
Didanosina	400	400	400	400
MgCO ₃	5	5	5	5
Trometamina	-	-	-	-
Lisina	15	-	-	-
Arginina	-	15	15	15
HPMC	-	-	-	50
PVP	-	-	50	-
PEG 6000	50	50	-	-
Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	20	20	20	20
Trometamina	15	15	15	15
Talco	10	10	10	10
Dióxido de titanio	5	5	5	5

TABLA III

Componente	10	11	12	13
Didanosina	400	400	400	400
MgCO ₃	5	5	5	5
Trometamina	15	15	15	15
HPMC	50	50	50	50

ES 2 331 501 A1

Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	-	-	-	-
Sebacato de dibutilo	20	-	20	-
Ftalato de dimetilo	-	20	-	20
Trometamina	15	15	-	-
Arginina	-	-	15	15
Talco	10	10	10	10
Dióxido de titanio	5	5	5	5

TABLA IV

Componente	14	15	16	17
Didanosina	400	400	400	400
MgCO ₃	5	5	5	5
Trometamina	15	15	15	15
HPMC	50	50	50	50
Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	-	20	-	20
Sebacato de dibutilo	20	-	-	-
Ftalato de dimetilo	-	20	-	-
Trometamina	15	15	15	-
Arginina	-	-	-	15
Talco	15	15	15	15
Dióxido de titanio	5	-	-	-

ES 2 331 501 A1

En donde las cantidades están expresadas en g, y HPMC significa hidroxipropilmetilcelulosa, PVP significa polivinilpirrolidona, y PEG significa polietilenglicol.

5 Ejemplo 18

Preparación de una composición de acuerdo con la invención con capa entérica y sin capa aislante

10 En un procesador de lecho fluido de tipo Wurster se colocaron 400 g de didanosina cristalina con una tamaño medio de partícula de 90 micras, y se mantuvieron a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

A continuación se preparó una dispersión acuosa que contenía: 280 g de Eudragit L-30 D55®, 20 g de citrato de trietilo, 15 g de trometamina, 10 g de talco, y 5 g de dióxido de titanio.

15

Seguidamente se aplicó dicha dispersión acuosa sobre los cristales de didanosina en un lecho fluido de tipo Wurster según el procedimiento convencional, y con las siguientes condiciones:

20	Temperatura de aire de entrada	35 - 55°C
	Temperatura aire de salida	25 - 45°C
	Presión de atomización	1-2 bares
25	Velocidad bomba aplicación	1,3 a 1,7
	Posición compuerta salida de aire	50
	Temperatura del producto	20°C - 30°C
30	Flujo de entrada de aire	45 - 90 m ³ /h

35 Una vez finalizada la aplicación de la capa entérica, los cristales recubiertos se secaron en el mismo procesador de lecho fluido.

Se obtuvieron aproximadamente 610 g de cristales recubiertos entéricamente.

40 Se repitió el Ejemplo 18 y se observó una buena repetibilidad en los resultados.

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 331 501 A1

Ejemplos 19 a 26

Preparación de otras composiciones de acuerdo con la invención con capa entérica y sin capa aislante

- 5 Siguiendo métodos similares al descrito en el Ejemplo 18 se prepararon composiciones de didanosina de acuerdo con la invención, que tenían diferentes composiciones de la capa entérica, tal como se muestra en las Tablas V y VI:

TABLA V

10

Componente	19	20	21	22
Didanosina	400	400	400	400
Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	-	-	-	-
Sebacato de dibutilo	20	-	20	-
Ftalato de dimetilo	-	20	-	20
Trometamina	15	15	-	-
Arginina	-	-	15	15
Talco	10	10	10	10
Dióxido de titanio	5	5	5	5

15

20

25

30

35

40

TABLA VI

45

Componente	23	24	25	26
Didanosina	400	400	400	400
Eudragit® L-30 D55	280	280	280	280
Citrato de trietilo	-	20	-	20
Sebacato de dibutilo	20	-	-	-

50

55

60

65

ES 2 331 501 A1

	Ftalato de dimetilo	-	20	-	-
5	Trometamina	15	15	15	-
	Arginina	-	-	-	15
10	Talco	15	15	15	15
15	Dióxido de titanio	5	-	-	-

Ejemplo 27

Cápsulas

Se tamizaron los cristales recubiertos entéricamente preparados en el Ejemplo 1, y se seleccionaron aquellos que tenían un tamaño superior a 100 micras.

La composición sólida de la invención se dosificó en una máquina encapsuladora a razón de 800 mg/cápsula, y de esta forma se prepararon cápsulas que contenían 400 mg de didanosina en forma de cristales recubiertos.

Del mismo modo se prepararon cápsulas con las composiciones de la invención preparadas en los Ejemplos 2 a 26, empleando la cantidad de composición necesaria para obtener cápsulas con un contenido de 400 mg de didanosina.

Ejemplo 28

Comprimidos

Se tamizaron los cristales recubiertos entéricamente preparados en el Ejemplo 18, y se seleccionaron aquellos que tenían un tamaño superior a 100 micras.

Dichos cristales se emplearon para preparar comprimidos que contenían 400 mg de principio activo, de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación.

En un mezclador en V se colocaron 730 g de los cristales recubiertos de didanosina y se añadieron 15 g de almidón de maíz (agente amortiguador), 50 g de goma arábiga en polvo (agente amortiguador), 10 g de croscarmellosa sódica (agente disgregante) y 5 g de estearato magnésico (agente lubricante).

Se mezclaron todos los componentes hasta conseguir un buen grado de homogeneización y la mezcla se comprimió en una máquina de comprimir rotativa.

Se obtuvieron comprimidos de 810 mg de peso que contenían 400 mg de didanosina en forma de cristales recubiertos entéricamente.

Del mismo modo se prepararon comprimidos con las composiciones de la invención obtenidas en los Ejemplos 1 a 26, empleando la cantidad de composición necesaria para obtener comprimidos con un contenido de 400 mg de didanosina.

Ejemplo 29

Ensayo de estabilidad

En una cápsula de vidrio se pesaron 10 g de la composición de la invención preparada en el Ejemplo 18 y se colocaron en una cámara climática a una temperatura de 25°C y bajo una humedad del 60%.

En otra cápsula de vidrio se pesaron 10 g de las perlas matriciales recubiertas entéricamente que se encuentran en las cápsulas de gelatina dura del medicamento VIDÉX, y se colocaron también en la cámara climática.

ES 2 331 501 A1

Ambas cápsulas se mantuvieron durante 6 meses en las condiciones descritas, y se obtuvieron los resultados que se incluyen en la Tabla VII:

TABLA VII

Tiempo	VIDEX			Ejemplo 18		
	Didanosina (%)	Impurezas (%)	Impurezas (% Δ)	Didanosina (%)	Impurezas (%)	Impurezas (% Δ)
0	99,85	0,43	-	99,61	0,52	-
3 meses	99,72	0,41	-4,6	99,77	0,52	0
6 meses	99,06	0,50	<u>+16,3</u>	99,34	0,56	<u>+7,7</u>

Se analizó el contenido de didanosina y de las impurezas a los 3 meses y a los 6 meses de acuerdo con un procedimiento espectrofotométrico, por ejemplo como el descrito en la monografía sobre didanosina que la Organización Mundial de la Salud preparó para su inclusión en la Farmacopea Internacional (en inglés *The International Pharmacopoeia*), publicada en febrero de 2005.

La composición de la invención contenía un 99,34% de didanosina tras 6 meses de estabilidad, y dicho valor está de acuerdo con lo establecido en dicha monografía que requiere un valor comprendido entre el 98,5% y el 101,0%.

En lo que se refiere a la generación de impurezas, se ha observado que en el ensayo de estabilidad la composición de la invención genera una cantidad sustancialmente menor de impurezas que dichas perlas matriciales.

A los 6 meses, el contenido de impurezas en la composición de la invención ha aumentado un 7,7%, mientras que en las perlas matriciales ha aumentado un 16,3%.

Ejemplo 30

Ensayo de gastrorresistencia

El ensayo de gastrorresistencia se ha efectuado con cápsulas que contenían la composición de la invención preparada en el Ejemplo 18 de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Norteamericana (US Pharmacopoeia) empleando el aparato 1 o 2 y a una velocidad de 100 rpm a pH 1,5, correspondiente al pH gástrico, y a pH 6,8 de una solución de tampón fosfato, correspondiente al pH del intestino.

En un ensayo paralelo se ha determinado la gastrorresistencia de las cápsulas de gelatina dura del medicamento VIDEX.

Se han analizado muestras periódicamente, y el contenido de didanosina se analizó espectrofotométricamente siguiendo por ejemplo el procedimiento descrito en la monografía mencionada de la Organización mundial de la Salud.

ES 2 331 501 A1

En la Tabla VIII se muestra el contenido de didanosina analizado tras 2 horas para cada uno de los valores de pH:

TABLA VIII

pH	VIDEX Didanosina (%)	Ejemplo 18 Didanosina (%)
1,5	0	0
6,8	93,2	91,1

Se observa que a las dos horas en medio ácido, el porcentaje de didanosina liberada en ambas muestras es nulo, mientras que en medio tamponado a pH 6,8, se libera en ambos casos un porcentaje de didanosina superior al 90%, 91% en el caso de la composición de la invención y un 93% en el caso de las perlas matriciales.

Así pues, la composición de la invención que comprende cristales de didanosina recubiertos entéricamente tiene un comportamiento sustancialmente equivalente al del medicamento VIDEX.

ES 2 331 501 A1

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida de didanosina **caracterizada** porque comprende:

- 5 a) un núcleo que consiste en cristales de didanosina con un tamaño medio de partícula comprendido entre 50 y 500 micras, y
- b) una capa entérica sobre dicho núcleo que comprende un polímero entérico.

10 2. Composición según la reivindicación 1 **caracterizada** porque el tamaño medio de los cristales de didanosina está comprendido entre 100 y 350 micras.

15 3. Composición según la reivindicación 2 **caracterizada** porque el tamaño medio de los cristales de didanosina está comprendido entre 200 y 250 micras.

20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el polímero entérico se selecciona entre el grupo formado por: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, y copolímeros del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico.

5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el polímero entérico es un copolímero del ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o metacrílico.

25 6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el polímero entérico se selecciona entre el grupo formado por copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1, y copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo en proporción molar 1:1.

30 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la capa entérica está formada por una mezcla de un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción molar 1:1, y un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque la cantidad de polímero entérico está comprendida entre el 10% y el 50% en peso sobre el peso de didanosina.

35 9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la cantidad de polímero entérico está comprendida entre el 15% y el 35%.

40 10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada** porque la cantidad de polímero entérico está comprendida entre el 28% y el 22%.

45 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque la capa entérica contiene además agentes auxiliares seleccionados entre el grupo formado por plastificantes, compuestos alcalinos, pigmentos, y/o colorantes.

50 12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** porque el plastificante se selecciona entre el grupo formado por polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, simeticona, triacetina, ésteres del ácido cítrico, ésteres del ácido sebácico, ésteres del ácido ftálico, mono-, di- y, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino, ácidos grasos de cadena larga o mezclas de los mismos.

55 13. Composición según la reivindicación 12, **caracterizada** porque el plastificante se selecciona entre el grupo formado por citrato de trietilo, ftalato de dimetilo y sebacato de dibutilo.

14. Composición según la reivindicación 13, **caracterizada** porque el plastificante es citrato de trietilo.

60 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizada** porque el contenido de plastificante está comprendido entre el 3% y el 30% en peso sobre el peso del polímero entérico

16. Composición según la reivindicación 15, **caracterizada** porque el contenido de plastificante está comprendido entre el 10% y el 25%.

65 17. Composición según la reivindicación 16, **caracterizada** porque el compuesto alcalino se selecciona entre el grupo formado por hidróxido sódico, trometamina, arginina y lisina.

18. Composición según la reivindicación 17, **caracterizada** porque el compuesto alcalino se selecciona entre el grupo formado por hidróxido sódico y trometamina.

ES 2 331 501 A1

19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizada** porque comprende una capa aislante entre los cristales de didanosina y la capa entérica, en donde la capa aislante comprende un agente filmógeno.

20. Composición según la reivindicación 19, **caracterizada** porque el agente filmógeno se selecciona entre el grupo formado por polietilenglicol, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona y/o sus mezclas.

21. Composición según la reivindicación 20, **caracterizado** porque el agente filmógeno se selecciona entre el grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y etilcelulosa.

22. Composición según la reivindicación 21, **caracterizado** porque el agente filmógeno es hidroxipropilmetilcelulosa.

23. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, **caracterizada** porque la capa aislante comprende un compuesto alcalino.

24. Composición según la reivindicación 23, **caracterizada** porque el compuesto alcalino se selecciona entre el grupo formado por óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato magnésico, hidróxido sódico, carbonato sódico, trometamina, trietanolamina, arginina, lisina, y/o sus mezclas.

25. Composición según la reivindicación 24, **caracterizada** porque el compuesto alcalino se selecciona entre el grupo formado por trometamina, arginina, lisina, carbonato magnésico, y/o sus mezclas.

26. Procedimiento para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1 a 25, **caracterizada** porque comprende las siguientes etapas:

- a) colocar los cristales de didanosina en un procesador de lecho fluido y mantenerlos a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C,
- b) aplicar un a capa entérica que comprende un polímero entérico, y
- c) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa entérica.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) colocar los cristales de didanosina en un procesador de lecho fluido y mantenerlos a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C,
- b) aplicar un a capa aislante que comprende un agente filmógeno,
- c) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa aislante,
- d) aplicar un a capa entérica que comprende un polímero entérico, y
- e) secar los cristales de didanosina recubiertos con la capa entérica.

28. Composición farmacéutica sólida obtenible mediante el procedimiento de la reivindicaciones 26 ó 27.

29. Utilización de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o 28 para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de didanosina para su administración por vía oral.

30. Utilización de la reivindicación 29, **caracterizada** porque las formas farmacéuticas sólidas son cápsulas de gelatina dura o comprimidos.

31. Cápsula de gelatina dura **caracterizada** porque comprende una cantidad de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o 28 suficiente para proporcionar una dosis unitaria efectiva de didanosina.

32. Cápsula según la reivindicación 31, **caracterizada** porque comprende una dosis unitaria efectiva de didanosina comprendida entre 100 y 600 mg.

33. Cápsula según la reivindicación 31, **caracterizada** porque comprende una composición que comprende:

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina, y
- una capa entérica que comprende en un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

ES 2 331 501 A1

34. Cápsula según la reivindicación 33, **caracterizada** porque comprende una composición que comprende:

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina,
- una capa aislante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, trometamina y carbonato magnésico, y
- una capa entérica que comprende en un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

35. Comprimido **caracterizado** porque comprende una cantidad de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o 28 suficiente para proporcionar una dosis unitaria efectiva de didanosina, y al menos un agente auxiliar.

36. Comprimido según la reivindicación 35 **caracterizado** porque comprende una dosis unitaria efectiva de didanosina comprendida entre 100 y 600 mg.

37. Comprimido según la reivindicación 35, **caracterizado** porque comprende una composición que comprende:

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina, y
- una capa entérica que comprende un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.

38. Comprimido según la reivindicación 37, **caracterizado** porque comprende una composición que comprende:

- un núcleo que consiste en cristales de didanosina,
- una capa aislante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, trometamina y carbonato magnésico, y
- una capa entérica que comprende en un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, citrato de trietilo, y trometamina.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 331 501

② Nº de solicitud: 200703002

② Fecha de presentación de la solicitud: 14.11.2007

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	US 2001024660 A (ULLAH et al.) 27.09.2001, párrafos [0001],[0010],[0014],[0017]-[0048].	1-18,26, 28-33, 35-37 19-25,27, 34,38
X Y	ES 2221188 T3 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 16.12.2004, página 4, línea 3 - página 7, línea 22.	1-18,26, 28-33, 35-37 19-25,27, 34,38
Y	WO 2006054175 A2 (AUROBINDO PHARMA LIMITED) 26.05.2006, página 4, línea 10 - página 7, línea 24; ejemplos.	19-25,27, 34,38

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

14.12.2009

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200703002

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.12.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 19-25, 27, 34, 38	SÍ
	Reivindicaciones 1-18, 26, 28-33, 35-37	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-38	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2001024660 A	27-09-2001
D02	ES 2221188 T	16-12-2004
D03	WO 2006054175 A	26-05-2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición sólida de didanosina caracterizada porque comprende: a) un núcleo que consiste en cristales de didanosina con un tamaño medio de partícula entre 50 y 500 micras y b) una capa entérica sobre dicho núcleo que comprende un polímero entérico. La composición puede contener también una capa aislante entre el núcleo y la capa entérica.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica que incluye un núcleo de didanosina y un recubrimiento entérico formado por un copolímero de ácido metacrílico y un plastificante, como citrato de trietilo. Opcionalmente, en el núcleo pueden incluirse otros excipientes (párrafo [0017]). Se obtienen así unas partículas con una carga de principio activo muy elevada (hasta un 100%), sin ligante ni desintegrante o con una cantidad muy pequeña de los mismos (párrafos [0024] y [0044]).

El documento D02 se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido con alta carga de fármaco que incluye un núcleo que comprende un principio activo sensible a un entorno de pH bajo (didanosina) y opcionalmente otros excipientes. El núcleo comprende adicionalmente un recubrimiento entérico que rodea al núcleo e incluye un copolímero de ácido metacrílico y un plastificante, tal como citrato de trietilo (página 4, líneas 3-9; página 6, líneas 45-60).

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 1-18, 26, 28-33, 35-37 de la solicitud deriva directamente del estado de la técnica y, por tanto, dichas reivindicaciones carecen de novedad (Artículo 6.1 L.P.).

Respecto a las reivindicaciones 19-25, 27, 34, 38, relativas a la inclusión de una capa intermedia entre el núcleo con didanosina y la capa entérica, esta característica ya ha sido divulgada en el estado de la técnica. Así, en el documento D03 se describen formas estables de dosificación de didanosina que comprenden a) un núcleo con didanosina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, b) una subcapa y c) un recubrimiento entérico. Dicha subcapa constituye una barrera física entre el principio activo sensible al pH ácido y el recubrimiento entérico ácido, proporcionando estabilidad a la formulación (página 5, línea 17 - página 6, línea 2). Se considera que un experto en la materia podría combinar la información de D03 con la invención recogida en D01 o D02, dando como resultado el objeto técnico de dichas reivindicaciones.

Por tanto, las reivindicaciones 19-25, 27, 34, 38 de la solicitud no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).