



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 819**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/365** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02777314 .2**  
86 Fecha de presentación : **16.10.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1438040**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden ácido micofenólico o sal de micofenolato.**

30 Prioridad: **17.10.2001 GB 0124953**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2008**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Dederichs, Jürgen y**  
**Rigassi, Thomas**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 292 819 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 292 819 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden ácido micofenólico o sal de micofenolato.

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden ácido micofenólico o sal de micofenolato.

10 El ácido micofenólico, también denominado en la presente memoria MPA, un producto natural de estructura compleja y sensibilidad particular, se aisló en primer lugar en 1896 y se ha descrito desde hace más de 15 años que tiene actividad antitumoral, antiviral, inmunosupresora, antipsoriásica, antiinflamatoria y anticancerosa. Se han realizado intentos de incrementar la biodisponibilidad del MPA elaborando derivados de alto peso molecular tales como el éster morfolinometílico de MPA, también conocido como micofenolato de mofetilo, que se está usando comercialmente como un inmunosupresor para el tratamiento o la prevención del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos. WO97/38689 y USP 6.025.391 describen una composición farmacéutica que comprende una sal de micofenolato, estando adaptada la composición para liberar la sal de micofenolato en la parte superior del tracto intestinal. Se describen cápsulas como formas de dosificación unitaria representativas. Se ha encontrado ahora que estas composiciones son eficaces y son toleradas para indicaciones inmunosupresoras en experimentos clínicos.

20 A pesar de que el MPA se conoce desde 1896, sin embargo, todavía existe una necesidad de formas de dosificación de ácido micofenólico o sal de micofenolato comercialmente aceptables para la administración oral con buena comodidad y aceptación para el paciente.

25 GB 1203328 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ácido micofenólico o una sal del mismo y un diluyente o portador farmacéutico atóxico inerte. Las tabletas descritas en este documento comprenden aproximadamente 68% de sal disódica de ácido micofenólico en combinación con mercaptopurina.

30 WO9412184 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo o una sal farmacéutica o derivados de los mismos. En particular, se describen cápsulas que comprenden aproximadamente 57 y 66% de ácido micofenólico.

35 US-A-5 688 529 describe granulaciones secas y combinaciones en polvo y suspensiones orales acuosas de alta dosis de micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, que contienen entre 7,5 y 30% de ácido micofenólico.

40 WO 9426266 describe formulaciones de alta dosis que contienen micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico y ranolazina. Este documento describe formulaciones que contienen de aproximadamente 90 a 100% en peso de ácido micofenólico, en particular cápsulas de gelatina dura que comprenden 90% en peso de ácido micofenólico.

45 De acuerdo con la presente invención se ha encontrado ahora sorprendentemente que composiciones farmacéuticas particularmente adecuadas que comprenden ácido micofenólico o sal de micofenolato que tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes, que son bien toleradas, estables y cómodas de administrar, pueden obtenerse cuando las composiciones se formulan como formas de dosificación oral sólidas, preferiblemente en forma de tabletas.

50 Las dificultades en la formulación de formas de dosificación sólidas orales, por ejemplo tabletas, que comprenden ácido micofenólico o sal de micofenolato, pueden ser, por ejemplo, la baja densidad aparente de la sustancia farmacológica, que da como resultado, por ejemplo, baja estabilidad mecánica de la forma de dosificación sólida y/o un tamaño desfavorable particularmente cuando se añade una alta cantidad de excipientes o aditivos para mejorar las propiedades de estabilidad mecánica. Las tabletas con propiedades mecánicas inferiores son propensas a desmenuzamiento, devastado de los bordes o rotura. Estas dificultades son aún mayores cuando se desea usar una forma de dosificación sólida oral con una alta carga de fármaco. Por otra parte, para ciertos grupos de pacientes, la administración oral de tabletas grandes bien no es deseable o bien es poco práctica.

55 Se ha encontrado ahora que formas de dosificación sólidas orales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en forma de tabletas, de ácido micofenólico o sal de micofenolato pueden obtenerse en una forma pequeña y mecánicamente estable favorable con una alta carga de fármaco. Formas de dosificación oral que son particularmente cómodas de administrar y estables pueden obtenerse, por ejemplo, mediante preparación de tabletas mediante métodos de compresión. Más específicamente, las tabletas de la invención pueden prepararse mediante granulación seguida por métodos de compresión.

60 Aunque posteriormente en la presente memoria las composiciones de la invención se describen con referencia particular a tabletas, pueden producirse otros tipos de formas de dosificación sólidas orales, por ejemplo tabletas efervescentes, tabletas dispersables rápidas, tabletas de matriz, minitables, tabletas multiestratificadas, tabletas de liberación pulsatoria, pellas, cápsulas, granulados o una forma en polvo, por ejemplo en un saquito o una botella, y son abarcadas dentro del alcance de esta invención.

65 De acuerdo con esto, en un aspecto la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de ácido micofenólico o sal de micofenolato, en donde el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 20% a 95%, por ejemplo de al menos 35, 40, 45, 50

## ES 2 292 819 T3

ó 55% a, por ejemplo, 60, 65, 70, 75, 80% o, por ejemplo, de 35 a 55% en peso, preferiblemente más de 55% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida (siendo el peso de la forma de dosificación sólida total, por ejemplo, el núcleo con cualquier revestimiento). En particular, la cantidad de ácido micofenólico o sal de micofenolato puede ser de 45 a 80% en peso, por ejemplo de 50 a 65% en peso sobre el peso total de la forma de dosificación sólida.

5

Más particularmente, la presente invención proporciona una tableta que comprende

(a) una cantidad farmacológicamente eficaz de ácido micofenólico o sal de micofenolato, y

10 (b) aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tabletas mediante métodos de compresión,

15 en donde el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 20% a 90%, por ejemplo de al menos 35, 40, 45, 50 ó 55% a, por ejemplo, 60, 65, 70, 75, 80% o, por ejemplo, de 35 a 55% en peso, preferiblemente más de 55% en peso basado en el peso total de la tableta (siendo el peso total de la tableta, por ejemplo, el núcleo con cualquier revestimiento). En particular, la cantidad de ácido micofenólico o sal de micofenolato puede ser de 45 a 83% en peso, por ejemplo de 50 a 65% en peso basado el peso total de la tableta. Se entiende que el término “cantidad farmacológicamente eficaz”, según se usa en la presente memoria, significa la cantidad de agente activo que impide o reduce el avance del estado que ha de tratarse o que de otro modo cura completamente o parcialmente o actúa

20

Las tabletas de la invención son, a pesar de la alta carga de fármaco de al menos 20% en peso basado en el peso total de la tableta, pequeñas y, por lo tanto, cómodas de administrar. Por otra parte, se encontró que las tabletas de la invención eran estables, por ejemplo durante el almacenamiento, el manejo o el envasado, eficaces y bien toleradas. Por otra parte, las tabletas tienen propiedades mecánicas mejoradas; por ejemplo, cuando se hacen muescas en tabletas no revestidas, son fáciles de dividir para producir, por ejemplo, semidosis.

25

Además, las tabletas obtenidas son estables tanto para el procedimiento de producción como durante el almacenamiento, por ejemplo durante 2 años o incluso 3 años en un envase convencional, por ejemplo un envase de blíster de aluminio sellado. Menos de aproximadamente 5%, por ejemplo 2 o menos de ácido micofenólico o sal de micofenolato puede degradarse durante este tiempo, según se determina en pruebas convencionales, por ejemplo de estrés.

30

En otra modalidad esta invención proporciona una tableta que comprende de 50 mg a 500 mg de ácido micofenólico o sal de micofenolato, por ejemplo de 100 mg a 500 mg de ácido micofenólico o sal de micofenolato, preferiblemente de 180 a 360 mg de ácido micofenólico o de 190 a 385 mg de sal de micofenolato.

35

Cuando se usa sal de micofenolato, pueden usarse sales catiónicas de MPA, por ejemplo sales de metales alcalinos, especialmente la sal sódica, sales de metales alcalinotérreos, una sal amónica o una sal con una base orgánica. De acuerdo con la presente invención, puede usarse preferiblemente la sal monosódica. Esta puede obtenerse en forma cristalina mediante recristalización, por ejemplo en acetona/etanol, si es necesario con agua, p.f. 189-191°C.

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida oral, por ejemplo una tableta, en la que la sal sódica de micofenolato está en forma cristalina.

45

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que puede ser especialmente ventajoso usar el MPA o la sal de micofenolato en la forma de su anhidrato. Preferiblemente, la tableta de acuerdo con la invención contiene menos de 5%, más preferiblemente menos de 2%, por ejemplo hasta 0,1 ó 0,3% de MPA o sal de micofenolato en forma de su hidrato.

50

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la presente invención proporciona una tableta que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de ácido micofenólico o sal de micofenolato en forma substancialmente anhidra. Se entiende que el término “en forma substancialmente anhidra”, según se usa en la presente memoria, significa “en una cantidad de 95%, preferiblemente 98% de forma anhidra”.

55

En otro aspecto la presente invención proporciona una tableta que contiene de 50 mg a 500 mg, preferiblemente de 100 mg a 500 mg, de sal monosódica de micofenolato cristalina en forma anhidra.

Los siguientes aditivos farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las tabletas, por ejemplo

60

(1.1) una o más cargas, por ejemplo lactosa, por ejemplo lactosa anhidra;

(1.2) uno o más desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, Crospovidone<sup>®</sup>, o carboximetilcelulosa (CMC)-Ca;

65

(1.3) uno o más aglutinantes, por ejemplo polivinilpirrolidona, por ejemplo disponible comercialmente como Povidone<sup>®</sup> K30;

## ES 2 292 819 T3

(1.4) uno o más deslizantes, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, por ejemplo disponible comercialmente como Aerosil® 200;

(1.5) uno o más lubricantes, por ejemplo estearato magnésico.

5

Se hace referencia a la bibliografía extensiva sobre la materia de estos y otros excipientes y procedimientos mencionados en la presente memoria, véanse, en particular, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Segunda Edición, editado por Ainley Wade y Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, USA y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete, editado por H.P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores, que se incorporan en la presente memoria mediante referencia.

10

Como cargas o diluyentes (1.1), se contempla en particular el azúcar, por ejemplo azúcar de confitería, azúcar comprensible, dextrato, dextrina, dextrosa, lactosa, por ejemplo lactosa anhidra, manitol, celulosa microcristalina, que tiene en particular una densidad de aproximadamente 0,45 g/cm<sup>3</sup>, por ejemplo disponible comercialmente como Avicel®, por ejemplo de FMC Corp., celulosa en polvo, almidones, por ejemplo almidón de maíz, fosfatos cálcicos, por ejemplo dihidrato de fosfato cálcico dibásico, sorbitol, sacarosa y talco. Puede usarse preferiblemente lactosa anhidra.

15

Como desintegrantes (1.2), pueden usarse almidón de maíz, por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado; glicolato sódico de almidón; croscarmelosa sódica; CMC-Ca; CMC-Na; PVP reticulada, por ejemplo disponible comercialmente como Crospovidone®, Polyplasdone®, de la compañía ISP, o Kollidon® XL; ácido algínico; alginato sódico o goma guar. Preferiblemente, pueden usarse almidón de maíz; PVP reticulada, por ejemplo Crospovidone®; CMC reticulada o croscarmelosa sódica, por ejemplo disponible comercialmente como Acidi-sol® de FMC Corp. En particular, puede usarse una mezcla de almidón de maíz y PVP reticulada, por ejemplo en una relación en peso de 1:1 a 1:5.

20

25

Como aglutinantes (1.3) se contemplan particularmente almidones, por ejemplo almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina, por ejemplo productos conocidos como Avicel®, Filtrak®, Heweten® o Pharmacel®; hidroxipropilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; por ejemplo hidroxipropilcelulosa que tiene un contenido de hidroxipropilo de 5 a 16% en peso y un pm de 80.000 a 1.150.000, más particularmente de 140.000 a 850.000; o polivinilpirrolidona, por ejemplo disponible comercialmente como Povidone® K30 de BASF. Preferiblemente, puede usarse Povidone® K30.

30

Ejemplos de deslizantes (1.4) incluyen, por ejemplo, sílice coloidal, por ejemplo sílice anhidra coloidal, por ejemplo Aerosil® 200, trisilicato magnésico, celulosa en polvo, almidón, talco o fosfato cálcico tribásico. Preferiblemente, puede usarse Aerosil® 200.

35

Ejemplos de lubricantes (1.5) incluyen, por ejemplo, estearato Mg, Al o Ca, PEG 4000-8000, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo o talco. Preferiblemente, puede usarse estearato magnésico.

40

Uno o más de estos aditivos puede seleccionarse y usarse teniendo en cuenta las propiedades deseadas particulares de la tableta mediante experimentación habitual.

La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo carga o diluyente, desintegrante, aglutinante, deslizante o lubricante, puede determinarse fácilmente usando procedimientos convencionales en la técnica. Así, por ejemplo, la cantidad de carga o diluyente (1.1) puede variar dentro de un intervalo de 5 a 40% en peso, por ejemplo de 10 a 20% en peso;

45

la cantidad de desintegrante (1.2) puede variar dentro de un intervalo de 2 a 20% en peso, por ejemplo de 10 a 15% en peso;

50

la cantidad de aglutinante (1.3) puede variar dentro de un intervalo de aproximadamente 1 a 45% en peso, por ejemplo de 2 a 30% en peso, en particular de 5 a 10% en peso;

la cantidad de deslizante (1.4) puede variar dentro de un intervalos de 0,1 a 10% en peso, en particular de 0,1 a 5% en peso, por ejemplo de 0,5 a 3% o de 2 a 4% en peso;

55

la cantidad de lubricante (1.5) puede variar dentro de un intervalo de 0,1 a 5,0% en peso, por ejemplo de 0,5 a 2% en peso;

60

basado en el peso total de la tableta.

Se apreciará que cualquier excipiente dado puede servir para más de una función, por ejemplo como carga o diluyente, desintegrante, aglutinante, deslizante y/o lubricante. El intervalo superior de aglutinante se usa preferiblemente en el caso de tabletas de matriz.

65

Preferiblemente, la forma de dosificación oral de la invención, por ejemplo la tableta, contiene como ingrediente activo solo MPA o sal de micofenolato.

## ES 2 292 819 T3

Es característico de la tableta de acuerdo con la invención que a pesar del alto contenido de MPA o sal de micofenolato contenga solo una cantidad relativamente pequeña de aditivo. Esto da como resultado ventajosamente una tableta mecánicamente estable que tiene un tamaño pequeño. La cantidad total de aditivos en una dosificación unitaria dada puede ser 65% en peso o menos basado en el peso total de la tableta, más particularmente 50% o menos. Preferiblemente, el contenido de aditivos está en el intervalo de 35 a 55% en peso, más particularmente de 45 a 55% en peso, por ejemplo de 38 a 43% en peso.

Las cantidades absolutas de cada aditivo y las cantidades relativas con respecto a otros aditivos dependen de forma similar de las propiedades deseadas de la tableta y también pueden elegirse mediante experimentación habitual. Por ejemplo, la tableta puede elegirse para exhibir una liberación acelerada y/o retardada del MPA o la sal de micofenolato con o sin control cuantitativo de la liberación de agente activo. Preferiblemente, la tableta se elige para exhibir liberación retardada de la sal de micofenolato, por ejemplo la sal monosódica de micofenolato.

Así, cuando se desea una liberación acelerada, por ejemplo aproximadamente 90% de liberación en menos de 10 minutos, más particularmente 5 minutos, puede usarse un desintegrante tal como polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo los productos conocidos como Polyplasdone<sup>®</sup>XL o Kollidon<sup>®</sup>CL, que tienen en particular un peso molecular por encima de 1.000.000, que tienen más particularmente una distribución de tamaños de partícula de menos de 400 micras o menos de 74 micras, o aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúan una desintegración rápida de la tableta en presencia de agua, por ejemplo las llamadas tabletas efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, típicamente ácido nítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono típicamente combinado, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico o carbonato sódico, y libera dióxido de carbono.

Mientras tanto, si se desea la liberación retardada, pueden emplearse tecnología de revestimiento de pellas, sistemas de matriz de cera, tabletas de matriz de polímero o revestimientos de polímero convencionales en la técnica. Preferiblemente, puede usarse una tecnología de revestimiento.

El control cuantitativo de la liberación del MPA o la sal de micofenolato puede alcanzarse mediante técnicas convencionales conocidas en la especialidad. Tales formas de dosificación se conocen como sistemas osmóticos orales (OROS), tabletas revestidas, tabletas de matriz, tabletas revestidas en prensa, tabletas multiestratificadas y similares. De acuerdo con la presente invención, pueden usarse preferiblemente tabletas revestidas.

En una tableta de acuerdo con la presente invención, aditivos preferidos son estearato Mg, sílice coloidal anhidra, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y lactosa anhidra. Las cantidades de aditivo empleadas dependerán de cuánto MPA o sal de micofenolato haya de usarse. El estearato, por ejemplo estearato Mg, se emplea preferiblemente en cantidades de 0,1 a 5,0% en peso, por ejemplo de 0,5% a 2,0% en peso. La sílice se emplea preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 10% en peso, por ejemplo de 0,5% a 5,0% en peso.

En un aspecto adicional la invención proporciona una tableta como la descrita anteriormente en la que la tableta se reviste entéricamente. El revestimiento entérico puede aplicarse no solo a tabletas sino también a otras formas de dosificación oral tales como las indicadas anteriormente, por ejemplo gránulos, que pueden comprimirse adicionalmente en tabletas, o a la sustancia farmacológica de MPA o sal de micofenolato.

El término “revestimiento entérico”, según se usa en la presente memoria, comprende cualquier revestimiento farmacéuticamente aceptable que prevenga la liberación del agente activo en el estómago y se desintegre suficientemente en el tracto intestinal, preferiblemente en la parte superior del tracto intestinal (mediante contacto con jugos intestinales aproximadamente neutros o alcalinos) para permitir la resorción del agente activo a través de las paredes del tracto intestinal. Pruebas *in vitro* para determinar si un revestimiento se clasifica o no como un revestimiento entérico se han publicado en la farmacopea de diversos países.

Más específicamente, el término “revestimiento entérico”, según se usa en la presente memoria, se refiere a un revestimiento que permanece intacto durante al menos 2 horas, en contacto con jugos gástricos artificiales tales como HCl de pH 1 a de 36 a 38°C y preferiblemente se desintegra posteriormente en menos de 30 minutos en jugos intestinales artificiales tales como una solución tamponada con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de pH 6,8.

El grosor del revestimiento puede variar y depende, entre otras cosas, de su permeabilidad en agua y ácidos. Un revestimiento típico puede ser de 20 a 80 mg, por ejemplo de 30 a 70 mg, por ejemplo 65 mg sobre una tableta sin color de 685 mg.

En general, se obtienen resultados satisfactorios con un revestimiento de 50-200 micras, preferiblemente 75-150 micras de grosor. El revestimiento se selecciona adecuadamente de polímeros macromoleculares. Polímeros adecuados se listan en, por ejemplo, L. Lachman y otros, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3<sup>a</sup> Ed, 1986, p. 365 - 373, H. Sucker y otros, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, p. 355 - 359, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4<sup>a</sup> Ed. Vol. 7, páginas 739 a 742 y 766 a 778, (Springer Verlag, 1971) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13<sup>a</sup> Ed., páginas 1689 a 1691 (Mack Publ., Co., 1970) y comprenden, por ejemplo, derivados de ésteres de celulosa, éteres de celulosa, resinas acrílicas tales como copolímeros de metacrilato, copolímeros de ácido maleico y derivados de ácido ftálico, goma laca, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o poli(acetato-ftalato de vinilo).

## ES 2 292 819 T3

Las películas preferidas se elaboran de acetato-ftalato y trimelitato de celulosa; copolímeros de ácido metacrílico, por ejemplo copolímeros derivados de ácido metacrílico y ésteres del mismo, que contienen al menos 40% de ácido metacrílico; y especialmente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo como el disponible bajo el nombre ftalato de hipromelasa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HP50 de, por ejemplo, Shin-Etsu.

Los polimetacrilatos incluyen los de peso molecular por encima de 100.000 daltons basados en, por ejemplo, ácido metacrílico y metacrilato de metilo o etilo en una relación de aproximadamente 1:1. Productos típicos incluyen Eudragit L, por ejemplo, L 100-55, o Eudragit S, comercializados por Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania. También puede usarse una mezcla adaptada para la liberación del agente activo en la parte superior del tracto intestinal, por ejemplo Eudragit L y S. Se prefiere Eudragit L.

Acetato-ftalatos de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo de 17-26% y un contenido de ftalato de 30-40% con una viscosidad de alrededor de 45-90 cP. Un ejemplo de un acetato-ftalato de celulosa apropiado es el producto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., USA).

Acetato-trimelitatos de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo de 17- 26%, un contenido de trimelitilo de 25-35%, con una viscosidad de alrededor de 15-20 cS. Un ejemplo de un acetato-trimelitato de celulosa apropiado es el producto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, USA).

Los ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa tienen típicamente un peso molecular de 20.000 a 100.000 daltons, por ejemplo de 80.000 a 130.000 daltons, por ejemplo un contenido de hidroxipropilo de 5 a 10%, un contenido de metoxi de 18 a 24% y un contenido de ftalilo de 21 a 35%.

Ejemplos de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) adecuados son los productos comercializados que tienen un contenido de hidroxipropilo de 6-10%, un contenido de metoxi de 20-24%, un contenido de ftalilo de 21-27%, un peso molecular de aproximadamente 84.000 daltons, conocidos bajo la marca comercial HP50 y disponibles de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japón, y que tienen un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxi y un contenido de ftalilo de 5-9%, 18-22% y 27-35%, respectivamente, y un peso molecular de 78.000 daltons, conocidos bajo la marca comercial HP55 y disponibles del mismo suministrador.

Un revestimiento preferido es HPMCP HP50.

El revestimiento entérico puede llevarse a cabo de manera convencional, por ejemplo de modo que los núcleos se pulvericen con una solución del revestimiento entérico. Se entiende que el término "núcleo", según se usa en la presente memoria, significa tabletas, gránulos, pellas o sustancia farmacológica de MPA o sal de micofenolato. Se presta atención a los numerosos métodos conocidos de revestimiento empleados en la especialidad, por ejemplo revestimiento por pulverización en un lecho fluidizado, por ejemplo mediante los métodos conocidos que usan aparatos disponibles de Aeromatic, Glatt, Wurster o Hüttlin, en un recipiente perforado mediante el método de Accela Cota, o al método de revestimiento con cuchilla sumergida. Los aditivos usados convencionalmente en confitería se emplean en tales métodos.

Disolventes adecuados para el revestimiento entérico son, por ejemplo, disolventes orgánicos, por ejemplo un alcohol tal como etanol o una mezcla de alcoholes, por ejemplo etanol e isopropanol, una cetona tal como acetona, hidrocarburos halogenados tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o mezclas de tales disolventes, por ejemplo etanol/acetona, por ejemplo 1:1 a 10:1, en donde la parte etanólica puede contener hasta 5% de isopropanol.

Si es deseable, puede añadirse un reblandecedor, tal como ftalato de di-n-butilo o triacetina, a tal solución, por ejemplo en una relación de material de revestimiento a reblandecedor de 1:0,05 a 0,3.

El material de revestimiento entérico, por ejemplo polimetacrilatos tales como los descritos anteriormente u otros materiales de revestimiento ácidos, también puede aplicarse a partir de un medio acuoso. Si se desea, para los ftalatos de celulosa y otros materiales de revestimiento ácidos, puede formarse una sal soluble en agua, por ejemplo una sal amónica, y puede usarse una solución acuosa de la misma.

De acuerdo con la invención, se ha encontrado que puede ser ventajoso emplear MPA o sal de micofenolato en su forma anhidra. Dificultades encontradas en el revestimiento de tabletas que comprenden MPA o sal de micofenolato en forma anhidra usando un disolvente acuoso pueden incluir formación de hidratos, por ejemplo diversos grados de hidratación, y la formación de polimorfos de la sustancia farmacológica.

Para hacer frente a estas dificultades y otras relacionadas, se ha encontrado sorprendentemente que puede usarse un revestimiento no acuoso, por ejemplo un revestimiento orgánico.

De acuerdo con una modalidad preferida, pueden obtenerse tabletas revestidas entéricamente que comprenden MPA o sal de micofenolato en su forma anhidra usando un revestimiento orgánico mediante la optimización de la cantidad de material de revestimiento y/o la optimización de las condiciones de pulverización durante el procedimiento de revestimiento. La cantidad absoluta del material de revestimiento y las condiciones de pulverización pueden seleccionarse y usarse teniendo en cuenta las propiedades deseadas particulares de la tableta mediante experimentación habitual.

## ES 2 292 819 T3

De acuerdo con esto, en otra modalidad, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una tableta revestida entéricamente que comprende MPA o sal de micofenolato en forma anhidra, procedimiento que comprende disolver/dispersar el material de revestimiento, por ejemplo ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo HPMCP HP50, y opcionalmente pigmentos, por ejemplo óxido de hierro, indigotina, por ejemplo laca de indigotina, y/o dióxido de titanio, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo etanol/acetona (p/p), y pulverizar la solución/dispersión sobre las tabletas.

En un aspecto adicional más la presente invención proporciona un método para evitar la formación de hidratos, que comprende disolver/dispersar el material de revestimiento orgánico en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo como los descritos anteriormente, y pulverizar la solución/dispersión sobre las tabletas.

Preferiblemente, el material de revestimiento puede usarse en una cantidad de 5 a 20% en peso, por ejemplo de 10 a 15% en peso, preferiblemente 10% en peso basado en el peso total de la tableta revestida con película.

Deseablemente, el disolvente orgánico, por ejemplo etanol, es substancialmente anhidro, conteniendo, por ejemplo, menos de 15%, más preferiblemente menos de 10%, lo más preferiblemente menos de 5% de agua. Adecuado como el etanol puede ser etanol al 94% (p/p) o etanol absoluto.

Una revestidora de lecho fluidizado o una revestidora de recipiente perforado puede usarse para el revestimiento.

Convenientemente, los núcleos se tratan a temperatura ambiente o se calientan hasta 40°C, por ejemplo por medio de aire caliente de 40°C hasta 70°C, antes de la pulverización. Para evitar un pegado de los núcleos, el procedimiento de pulverización se interrumpe preferiblemente a ciertos intervalos de tiempo y los núcleos se calientan a continuación de nuevo. Sin embargo, también es posible proceder sin la interrupción del procedimiento de pulverización, por ejemplo mediante la regulación automática de la cantidad de pulverización teniendo en cuenta la temperatura del aire de salida y/o los núcleos.

La presión de pulverización puede variar dentro de amplios intervalos, se obtienen en general resultados satisfactorios con una presión de pulverización de aproximadamente 1 a 70 bares, por ejemplo de 20 a 60 bares, preferiblemente de 40 a 50 bares, por ejemplo, para un sistema de pulverización sin aire.

La invención proporciona en otro de sus aspectos un procedimiento para elaborar tabletas como las descritas anteriormente en la presente memoria. Tales tabletas pueden producirse

(i) mezclando el ácido micofenólico o la sal de micofenolato y aditivos farmacéuticamente aceptables,

(ii) sometiendo una mezcla obtenida en la etapa (i) a granulación,

(iii) comprimiendo los gránulos obtenidos en la etapa (ii) y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar la tableta,

y

(iv) aplicando un revestimiento entérico del ácido micofenólico o la sal de micofenolato y/o el granulado y/o la tableta.

El procedimiento de revestimiento en la etapa (iv) puede realizarse de acuerdo con un procedimiento como el especificado anteriormente.

La etapa de granulación (ii) puede ser una granulación en húmedo, por ejemplo métodos de granulación por pulverización o mezcladura de alto cizallamiento, granulación en estado fundido o granulación en seco, por ejemplo compactación con rodillos.

En otro aspecto de la invención, la presente invención proporciona un granulado producido mediante un procedimiento como el indicado en las etapas (i) y (ii) que se definen anteriormente.

Cuando se usan MPA y sal de micofenolato en su forma anhidra, todas las etapas que se especifican anteriormente, particularmente la etapa de granulación (ii), y el procedimiento de revestimiento pueden llevarse a cabo aplicando disolventes no acuosos solamente, por ejemplo disolventes orgánicos, por ejemplo como los especificados anteriormente. Preferiblemente, el disolvente orgánico, por ejemplo etanol, es substancialmente anhidro, por ejemplo según se especifica anteriormente.

Las tabletas de la invención también pueden producirse mediante compresión directa de sustancia farmacológica y aditivos que comprende la etapa (i) y la etapa (iii), en ausencia de la etapa (ii).

En el caso de propiedades desfavorables de la sustancia farmacológica, por ejemplo baja densidad aparente de la sustancia farmacológica, pueden realizarse técnicas de granulación tales como granulación en estado fundido,

## ES 2 292 819 T3

granulación en húmedo o compactación con rodillos, seguido por la etapa de compresión. Más específicamente, en un aspecto la presente invención proporciona un procedimiento que comprende

- (i) mezclar MPA o sal de micofenolato y aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo uno o más aglutinantes, por ejemplo polivinilpirrolidona, y uno o más deslizantes, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, por ejemplo en un mezclador de alto cizallamiento;
- (ii) añadir un disolvente, por ejemplo etanol, por ejemplo al 94% (p/p), sometiendo la mezcla a humedecimiento/amasado, por ejemplo en un mezclador de alto cizallamiento, granulando en húmedo usando, por ejemplo, un propulsor giratorio, y secando, por ejemplo en un secador de lecho fluidizado;
- (iii) añadir aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aditivos tamizados, por ejemplo una o más cargas, por ejemplo lactosa, uno o más desintegrantes, por ejemplo polivinilpirrolidona reticulada, uno o más lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, y mezclar, por ejemplo en un mezclador de recipiente;
- (iv) someter la mezcla obtenida en la etapa (iii) a compresión, por ejemplo en una máquina de formación de tabletas convencional, por ejemplo en una máquina de formación de tabletas excéntrica EK-0 Korsch o una máquina de formación de tabletas giratoria, preferiblemente una máquina giratoria, por ejemplo a una compresión mayor de 5 kN; y
- (v) aplicar un revestimiento entérico al ácido micofenólico o la sal de micofenolato y/o el granulado y/o la tableta.

Una tableta de acuerdo con la presente invención que contiene, por ejemplo, 190 mg de sal de micofenolato y aditivos apropiados en cantidades apropiadas se elabora preferiblemente mediante un procedimiento en el que la fuerza de compresión usada para producir la tableta es de 15 a 25 kN, preferiblemente 20 kN. Aditivos apropiados en cantidades apropiadas para este agente activo pueden ser 45 mg de lactosa, 6,6 mg de sílice coloidal anhidra, 3,25 mg de estearato magnésico, 20 mg de PVP, 10,25 mg de almidón de maíz y 32,5 mg de PVP reticulada. Para una tableta que contiene, por ejemplo, 385 mg de sal de micofenolato, la fuerza de compresión usada para producir la tableta es de 15 a 35 kN, preferiblemente 20 kN o 30 kN. La fuerza de compresión mínima particular depende del contenido de agente activo en cualquier formulación dada y por lo tanto también depende de la cantidad y la naturaleza de los aditivos presentes.

La fuerza de compresión mínima puede determinarse para otras formulaciones usando experimentación habitual.

Los núcleos de tableta pueden variar en conformación y ser, por ejemplo, redondos, ovalados, oblongos, cilíndricos o cualquier otra conformación adecuada. Una característica de las tabletas de acuerdo con la invención es su pequeño tamaño teniendo en cuenta la cantidad de MPA o sal de micofenolato contenida en las mismas.

En una modalidad preferida de la invención, las tabletas obtenidas mediante el método de compresión descrito anteriormente son redondas u ovaladas. Los bordes de las tabletas pueden ser biselados o redondeados.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, una tableta se comprime en una forma redonda de dimensiones diámetro:altura 10,0-10,2 mm:3,9 mm; o de una tableta que tiene una conformación ovalada de dimensiones longitud:anchura:altura 17,0-17,2:6,7-6,9:5,9 mm.

Las tabletas de la invención que comprenden, por ejemplo, 190 mg de sal de micofenolato pueden tener adicionalmente una dureza de 40 a 140 N, por ejemplo de 60 a 110 N, preferiblemente 90 N. Las tabletas de la invención que comprenden, por ejemplo, 385 mg de sal de micofenolato pueden tener adicionalmente una dureza de 90 a 230 N, por ejemplo de 110 a 210 N, preferiblemente 160 N. La dureza de las tabletas se determina preferiblemente de acuerdo con la prueba estándar, por ejemplo, usando un dispositivo de prueba para tabletas Schleuniger 6D.

Si se desea, las tabletas preparadas de acuerdo con un procedimiento como el especificado anteriormente pueden revestirse en, por ejemplo, una máquina de revestimiento con película, por ejemplo una revestidora de recipiente perforado, por ejemplo de acuerdo con un procedimiento de revestimiento como el especificado anteriormente, por ejemplo con un material de revestimiento, que comprende, por ejemplo, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa y pigmentos disueltos/dispersados en un disolvente o una mezcla de disolventes, por ejemplo un disolvente no acuoso, por ejemplo mezcla de etanol al 94% (p/p)/acetona, para obtener, por ejemplo, una tableta revestida con película.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, una tableta revestida puede tener una conformación redonda de dimensiones diámetro:altura de 10,1-10,7 mm:4,2 mm; o una conformación ovalada de dimensiones longitud:anchura:altura de 17,2-18,0:6,9-7,5:6,3 mm.

Las tabletas de la invención pueden estar además coloreadas. Cualquier revestimiento puede ser incoloro o estar coloreado y las tabletas o el revestimiento pueden marcarse a fin de impartir una apariencia individual y hacerlos instantáneamente reconocibles. El uso de colorantes puede servir para mejorar la apariencia así como identificar las composiciones. Colorantes adecuados para el uso en farmacia incluyen típicamente carotenoides, óxidos de hierro,



## ES 2 292 819 T3

dióxidos de titanio, indigotina, por ejemplo laca de indigotina, o clorofila. Preferiblemente, las tabletas de la invención se marcan usando un código de impresión.

Procedimientos que pueden usarse pueden ser convencionales o conocidos en la técnica o estar basados en tales procedimientos, por ejemplo, los descritos en L. Lachman y otros, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Ed, 1986, H. Sucker y otros, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

Las composiciones de la invención son útiles como inmunosupresores según se indica mediante pruebas estándar.

La actividad y las características de las composiciones de la invención pueden indicarse en

- a) experimentos clínicos estándar, por ejemplo observando los primeros episodios de rechazo agudo o el fallo del tratamiento seis meses después del trasplante de riñones o manteniendo un estado libre de rechazo seis meses después del inicio del tratamiento con la invención. Las composiciones de la invención se administran en una dosis en el intervalo de 0,5 a 2,0 g/día, por ejemplo 15 g/día, y disminuyen los grados de rechazo agudo cuando se administran durante el período alrededor de la cirugía de trasplante, y mantienen un estado libre de rechazo en pacientes tres meses o más después del trasplante. Así, las composiciones de la invención pueden administrarse durante las 72 horas iniciales después del trasplante en una dosis de 0,5 g administrados dos veces al día en combinación con un esteroide convencional y ciclosporina, por ejemplo como NEORAL<sup>®</sup>, para la que la dosis de ciclosporina es la dosis convencional, por ejemplo alrededor de  $8 \pm 3$  mg/kg para trasplantes renales. La dosis de esteroide ha de administrarse en 2,5 mg/kg durante 4 días después del trasplante, 1 mg/kg posteriormente durante 1 semana, 0,6 mg/kg posteriormente durante 2 semanas, posteriormente 0,3 mg/kg durante 1 mes para prednisona, y en
- b) experimentos animales estándar, por ejemplo observando el rechazo de aloinjerto de riñón en la rata. En esta prueba un riñón procedente de una rata Fisher 344 hembra se trasplanta al vaso renal de una rata receptora WF nefrectomizada unilateralmente (lado izquierdo) usando una anastomosis de extremo a extremo. La anastomosis uretérica también es de extremo a extremo. El tratamiento comienza el día del trasplante y se continúa durante 14 días. Una nefrectomía contralateral se realiza 7 días después del trasplante, dejando al receptor confiando en el comportamiento del riñón donante. La supervivencia del receptor del injerto se toma como el parámetro para un injerto funcional. Dosis típicas de las composiciones de la invención son de 1 a 30 mg/kg p.o.

Las composiciones de la invención son particularmente útiles para los siguientes estados:

- a) Tratamiento o prevención de rechazo de trasplantes de aloinjertos o xenoinjertos de órganos, tejidos o células, por ejemplo para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplante de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, intestino, páncreas, piel, células de islotes pancreáticos, células neurales o córnea; incluyendo el tratamiento o la prevención del rechazo agudo; el tratamiento y la prevención del rechazo hiperagudo, por ejemplo el que está asociado con rechazo de xenoinjertos; y el tratamiento o la prevención del rechazo crónico, por ejemplo el que está asociado con la enfermedad de los vasos del injerto. Las composiciones de la invención también están indicadas para el tratamiento o la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tal como después del trasplante de médula ósea.
- b) Tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes, por ejemplo enfermedades mediadas inmune y estados inflamatorios, en particular estados inflamatorios con una etiología que incluye un componente inmunológico, tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente y artritis deformante) y enfermedades reumáticas. Enfermedades mediadas inmunitariamente específicas para las que pueden emplearse las composiciones de la invención incluyen trastornos hematológicos autoinmunes, incluyendo, pero no limitados a, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática, lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulosis de Wegener, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, pénfigo, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveitis no infecciosa (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, vasculitis, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo) y dermatomiositis juvenil.

Una dosificación apropiada de los compuestos de la invención variará, por supuesto, dependiendo del estado que ha de tratarse (por ejemplo, el tipo de enfermedad o la naturaleza de la resistencia), la sal de MPA usada, el efecto deseado y el modo de administración.

En general, sin embargo, se obtienen resultados satisfactorios con la administración, por ejemplo oralmente, en dosificaciones del orden de 1 a 30 mg de sal por kg de peso corporal del animal al día, administrados una vez o en dosis divididas hasta cuatro veces al día. Dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son así del orden de 200 mg

## ES 2 292 819 T3

a 3 g p.o. de sal, por ejemplo de 50 a 100% de la del micofenolato de mofetilo. Para la sal monosódica preferida, la dosificación de la sal es de aproximadamente dos tercios la del micofenolato de mofetilo.

5 Las características de biodisponibilidad de las composiciones de la invención pueden determinarse de manera convencional, por ejemplo, mediante la administración oral a perros beagle. Las dosificaciones son típicamente 50 mg de sal/animal, por ejemplo, alrededor de 3-5 mg de sal/kg de peso corporal del animal. Los perros son adultos (alrededor de 10 kg, por ejemplo 6-14 kg) y están en ayunas. Tres horas después de la administración, se administran alrededor de 200 g de alimento. Se toman muestras de sangre de la vena cefálica, antes de la administración y 10, 30 y 45 minutos, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración. Los niveles en plasma de MPA libre se determinan mediante análisis de HPLC (con detección UV).  
10

Las composiciones de la invención que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido micofenólico o sal de micofenolato pueden administrarse como el único ingrediente activo o con otro inmunosupresor, por ejemplo junto con la administración simultánea o separada de otros inmunosupresores, por ejemplo en aplicaciones inmunosupresoras tales como la prevención o el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo de trasplantes o enfermedades mediadas inmunitariamente. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden usarse en combinación con ciclosporinas o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, FK-506 (tracrolimus), etc., rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, un derivado como el descrito, por ejemplo, en WO 95/14023 y 99/15530, por ejemplo ABT578, o rapálogos como los descritos, por ejemplo, en WO 98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23573; un agente de guía de linfocitos, por ejemplo FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéutica, por ejemplo el hidrocloreuro); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; brequinar; leflunomida; mizoribina; desoxiespergualina; o anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD40, CD45 o CD58 o a sus análogos; u otros compuestos inmunomoduladores. Una combinación preferida comprende una composición de la invención y rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo como los indicados anteriormente, por ejemplo 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina y/o un agente de guía de linfocitos, por ejemplo FTY720.  
15  
20  
25

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para inmunosuprimir a un sujeto, que comprende administrar una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención, por ejemplo una tableta, a un sujeto que necesite tal inmunosupresión, opcionalmente con la administración simultánea, secuencial o separada de otro compuesto inmunosupresor o inmunomodulador, por ejemplo como el descrito anteriormente.  
30

Cuando las composiciones de la invención se administran con tales otros inmunosupresores, las dosificaciones de los otros inmunosupresores pueden reducirse, por ejemplo hasta de un medio a un tercio de sus dosificaciones cuando se usan solas.  
35

Dosis representativas para ciclosporina que han de usarse son, por ejemplo, de 1 a 10, por ejemplo de 1 a 2 mg/kg/día. Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención.  
40

(Tabla pasa a página siguiente)  
45

50

55

60

65

ES 2 292 819 T3

	<b>Ejemplo 1</b>	<b>Ejemplo 2</b>
5	<i>Contenido de la tableta</i>	<i>mg (% de núcleo; % de tableta revestida)</i>
	<i>mg</i>	<i>mg</i>
	192,4 <sup>1</sup> (62,1; 54,2)	384,8 <sup>2</sup>
10	Lactosa, anhidra (1.1)	45 (14,5; 12,7)
	32,5 (10,5; 9,2)	65
	20 (6,5; 5,6)	40
15	Almidón de maíz (1.2)	10,25 (3,3; 2,9)
	6,6 (2,1; 1,9)	13,2
20	Dióxido de silicio coloidal, anhidro (1.4)	3,25 (1; 0,9)
	310 (100; 87,4)	620
	<i>Revestimiento entérico</i>	
25	HPMCP HP50	42 (-; 11,8)
	Óxido de hierro amarillo	0,078
30	Óxido de hierro rojo	-
	Óxido de titanio	2,883 (-; 0,8)
	Laca de indigotina	0,039
35	<i>Total (revestimiento)</i>	45 (-; 12,6)
	<i>Tableta revestida total</i>	690
40	Etanol al 94% (p/p), den. <sup>3</sup>	
	(Líquido de granulación y revestimiento)	
	Acetona <sup>3</sup>	
45	(Líquido de revestimiento)	
	<sup>1</sup> Equivalentes a 180 mg de ácido micofenólico	
50	<sup>2</sup> Equivalentes a 360 mg de ácido micofenólico	
	<sup>3</sup> Pérdida durante la fase de secado del revestimiento de película	

55 *Método*

Los ingredientes de la tableta micofenolato sódico, Povidone<sup>®</sup> K30, sílice anhidra coloidal se

- 60 (i) mezclan;
- (ii) granulan en húmedo usando etanol al 94% (p/p);
- (iii) mezclan con lactosa anhidra, almidón de maíz, Crospovidone<sup>®</sup> y estearato magnésico; y se comprimen hasta tabletas, preferiblemente 20 kN.
- 65 (iv) Las tabletas se revisten en una revestidora de recipiente perforado con una solución de los ingredientes de revestimiento en etanol (con 5% de isopropanol)/acetona. Las tabletas cumplen la prueba de revestimiento

## ES 2 292 819 T3

entérico descrita en la presente memoria y no se desintegran en 2 horas en jugos gástricos artificiales (pH 1, HCl). Las composiciones son estables, por ejemplo durante 2 años, con una desintegración de menos de 5% de contenido de ácido micofenólico a temperatura ambiente.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, pueden obtenerse las siguientes tabletas (revestidas y no revestidas):

### Ejemplo 3

	<i>Contenido de la tableta</i>	<i>mg</i>
10	Micofenolato sódico	342*
	Lactosa, anhidra (1.1).	80
15	Crospovidone® (1.2)	57,80
	Povidone® K30 (1,3)	35,50
20	Almidón de maíz (1.2)	18,20
	Dióxido de silicio coloidal anhidro (1.4)	11,70
	Estearato magnésico (1.5)	5,80
25	Total (núcleo)	551
	<b><i>Revestimiento entérico</i></b>	
30	HPMCP HP50	60
	<i>Tableta total</i>	<i>611</i>
35	<hr style="border: 1px solid black;"/>	
	* equivalentes a 320 mg de MPA	
	<hr style="border: 1px solid black;"/>	

### Ejemplo 4

40 Se fabrica un granulado usando el procedimiento de granulación en húmedo orgánico, usándose etanol absoluto como líquido de granulación.

	Micofenolato sódico	192,3*
45	Lactosa malla 200 (1.1)	147,7
	Croscarmelosa (1.2)	100,0
50	Povidone® K30 (1.3)	35,0
	Dióxido de sílice coloidal, anhidro (1.4)	20,0
	Estearato magnésico	5,0
55	Total	500

Este granulado puede mezclarse adicionalmente con aditivos y comprimirse en tabletas.

### 60 *Revestimiento entérico*

	HPMCP HP50	60
65	Tableta total	560
	<hr style="border: 1px solid black;"/>	
	* equivalentes a 190 mg de MPA	
	<hr style="border: 1px solid black;"/>	

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de ácido micofenólico o sal de micofenolato, en la que el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 20% a 95% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida incluyendo el revestimiento entérico.
- 10 2. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con la reivindicación 1, que es una tableta, comprendiendo adicionalmente la tableta
- 15 (b) aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tabletas mediante métodos de compresión, en donde el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 20% a 90% en peso basado en el peso total de la tableta incluyendo el revestimiento entérico.
- 20 3. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que contiene sal sódica de micofenolato en forma cristalina.
- 25 4. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que contiene ácido micofenólico o sal monosódica cristalina de micofenolato en forma substancialmente anhidra.
- 30 5. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 45% a 80% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida incluyendo el revestimiento entérico.
- 35 6. Una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido micofenólico o la sal de micofenolato está presente en una cantidad de 50% a 65% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida incluyendo el revestimiento entérico.
- 40 7. Un procedimiento para la preparación de una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, procedimiento que comprende
- 45 (i) mezclar el ácido micofenólico o la sal de micofenolato y aditivos farmacéuticamente aceptables,
- 50 (ii) someter una mezcla obtenida en la etapa (i) a granulación,
- (iii) comprimir los gránulos obtenidos en la etapa (ii) y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar la tableta,
- 55 y
- (iv) aplicar un revestimiento entérico al ácido micofenólico o la sal de micofenolato y/o a los granulados obtenidos en la etapa (ii) y/o a la tableta obtenida en la etapa (iii),
- 60 siendo la etapa (ii) opcional.
- 65 8. Un granulado producido mediante un procedimiento como el indicado en las etapas (i) y (ii) de acuerdo con la reivindicación 7.
9. Una tableta producida mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7.
10. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 2 ó 9, en la que los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan de una o más cargas, uno o más desintegrantes, uno o más aglutinantes, uno o más deslizantes y/o uno o más lubricantes.
11. Uso de una forma de dosificación sólida revestida entéricamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, un granulado de acuerdo con la reivindicación 8 o una tableta de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, para la preparación de un medicamento para la inmunosupresión, particularmente para la prevención o el tratamiento de rechazo de trasplantes de órganos, tejidos o células naturales o transgénicos, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada inmunitariamente y/o inflamatoria, opcionalmente con la administración simultánea, secuencial o separada de otro inmunosupresor.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la forma de dosificación sólida revestida entéricamente, el granulado o la tableta se administra con otro inmunosupresor seleccionado de ciclosporinas, ascomicinas o análogos inmunosupresores de las mismas, rapamicina o derivados de la misma, un agente de guía de linfocitos, un corticosteroide, una ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, 15-desoxiespergualina, un anticuerpo monoclonal inmunosupresor, un ligando del mismo y un compuesto inmunomodulador.