



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 994**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730069 .6**  
96 Fecha de presentación : **19.05.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1511489**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **Nuevas composiciones farmacéuticas que contienen polimorfo A de flibanserina.**

30 Prioridad: **22.05.2002 EP 02011224**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.06.2011**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Friedl, Thomas y**  
**Radtke, Guido, Bernhard, Edmund**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 994 T3

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

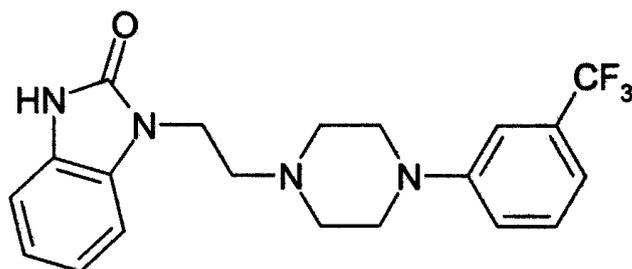
**DESCRIPCIÓN**

Nuevas composiciones farmacéuticas que contienen polimorfo A de flibanserina

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que contienen flibanserina, métodos para su preparación y su uso como medicamento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona (flibanserina) se describe en su forma de hidrocloreto en la solicitud de patente europea EP-A-526434 y tiene la siguiente estructura química:



**1 x HCl**

25

La flibanserina muestra afinidad por el receptor de 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub>. Por tanto, es un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado a la edad.

30

Las solicitudes PCT WO 03/014079 y WO 03/013539 son estado conocido de la técnica de acuerdo con el Art. 54(3) del CPE. El documento WO 03/014079 describe composiciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo A de flibanserina. El documento WO 03/013539 describe comprimidos que contienen flibanserina.

35

El requisito previo básico a cumplir por un principio farmacéuticamente activo antes de que se apruebe como medicamento en el mercado es, por supuesto, una cierta actividad farmacéutica. Sin embargo, existen diversos requisitos adicionales que tiene que cumplir el principio activo. Estos requisitos se basan en varios parámetros que están relacionados con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin ser restrictivos, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad del principio activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del principio activo en las composiciones de medicamento finales. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debería ser tan pura como sea posible y su estabilidad al almacenamiento a largo plazo se ha de garantizar en diversas condiciones ambientales. Esto es absolutamente esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa real, sus productos de degradación, por ejemplo. En tales casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser menor que el especificado.

40

45

La distribución uniforme de la sustancia activa en la formulación es un factor crítico, particularmente cuando el medicamento se tiene que administrar en dosis bajas. Para asegurar la distribución uniforme, el tamaño de partícula de la sustancia activa se puede reducir hasta un nivel adecuado, p.ej. mediante trituración. Debido a que se tiene que evitar en la medida de lo posible la degradación y/o amorfización de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la trituración (o micronización), a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es absolutamente esencial que la sustancia activa sea altamente estable a lo largo del proceso de trituración. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el proceso de trituración es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de sustancia activa, de forma reproducible.

50

55

Finalmente, las propiedades de la composición farmacéutica como tal contribuyen decisivamente a la biodisponibilidad del principio activo y, por tanto, a la eficacia del medicamento en el uso médico pretendido.

60

La finalidad de la invención es, por tanto, proporcionar una nueva formulación para administración oral, que contiene flibanserina, que cumpla los estrictos requisitos impuestos para las composiciones farmacéuticas, según se mencionó anteriormente.

## Descripción de la invención

Se ha descubierto, sorprendentemente, que la base libre de flibanserina en una forma polimórfica específica cumple mejor los requisitos a cumplir en la formulación según la invención. Esta forma polimórfica específica (polimorfo A) se puede obtener mediante condiciones de reacción específicas que se describen con más detalle a continuación.

Entre otras características, esta forma polimórfica se caracteriza por un máximo endotérmico a 161°C, que se produce durante el análisis térmico usando DSC (calorimetría de barrido diferencial). La composición farmacéutica según la invención es un comprimido para administración oral, que comprende un núcleo, que contiene el polimorfo A de flibanserina, caracterizado por un máximo endotérmico a 161°C determinado por DSC, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y comprende además un recubrimiento de película que comprende dióxido de titanio y/o talco, que envuelve dicho núcleo.

Basándose en la masa total del núcleo de los comprimidos recubiertos por película según la invención, el polimorfo A de flibanserina está presente en cantidades de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 45% en peso, con particular preferencia aproximadamente de 10 a 40% en peso. Con particular preferencia, la proporción de polimorfo A de flibanserina está entre 15 y 35% en peso, más preferiblemente entre 17 y 32% en peso, basada en la masa total del núcleo.

El núcleo de la formulación farmacéutica según la invención contiene, además del polimorfo A de flibanserina, al menos un excipiente como relleno/aglutinante seco. Dentro del alcance de la presente invención, los rellenos típicos son por ejemplo lactosa monohidratada, tanto material triturado fino como lactosa modificada, por ejemplo lactosa secada por pulverización y lactosa aglomerada ("Tabletose"), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, azúcares alcoholes como, p.ej. manitol y sorbitol, y sus mezclas. Preferiblemente, el relleno en la formulación según la invención se selecciona del grupo formado por tipos de lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, azúcares alcoholes y sus mezclas. Más preferiblemente, el relleno en la formulación según la invención se selecciona del grupo formado por tipos de lactosa, celulosa microcristalina y sus mezclas. Si se usa lactosa como relleno, se aplica preferiblemente en forma de material triturado finamente de lactosa monohidratada (p.ej. de tipo de malla 2).

El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también sustancias aglutinantes secas y/o húmedas, como povidona (p.ej. Kollidon K 25), copovidona (p.ej. Kollidon VA 64), hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, almidón de maíz y sus mezclas. Preferiblemente, el agente aglutinante se selecciona del grupo de povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-etil-celulosa, hidroxipropil-celulosa y sus mezclas. Con la máxima preferencia se selecciona hidroxipropil-metil-celulosa como agente aglutinante. Si se aplica la hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), son especialmente interesantes los polímeros de HPMC HPMC USP2910 y USP2208, como por ejemplo Methocel E5, E4M, E15M, (K15M y K100M), suministrados por ejemplo por la compañía Dow Chemical. En las abreviaturas anteriormente mencionadas, la denominación "E" se refiere a USP2910, mientras que "K" se refiere a USP2208. El número de la denominación se refiere a la viscosidad en una solución acuosa al 2% (p.ej. 5 designa una viscosidad de 5 cps; 15M designa una viscosidad de 15000 cps).

El relleno está presente preferiblemente en cantidades de 50 a 99% en p., preferiblemente de 55 a 95% en p., en particular preferiblemente, aproximadamente de 60 a 90% en p., basadas en la masa total del núcleo de los comprimidos revestidos con película según la presente invención. En particular, preferiblemente, la proporción de cantidad total de relleno está entre 65 y 85% en p., más preferiblemente entre 68 y 80% en p., basada en la masa total del núcleo.

Preferiblemente, el núcleo de la formulación del comprimido según la invención comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada como excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más preferiblemente, el núcleo de la formulación del comprimido según la invención comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada y celulosa microcristalina como excipientes farmacéuticamente aceptables. En formulaciones según la invención que contienen una mezcla de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina como componentes de relleno (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la proporción de lactosa monohidratada a celulosa microcristalina está, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:5, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:3, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1.

En otra realización preferida según la invención, la formulación del comprimido comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC, como excipientes farmacéuticamente aceptables. En formulaciones particularmente preferidas según la invención que contienen una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinantes (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de lactosa monohidratada está, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 95% en p., preferiblemente de 60 a 90% en p., con mayor preferencia aproximadamente de 65 a 85% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimido contienen lactosa monohidratada en una cantidad de aproximadamente 70 a 80% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del

- núcleo. En las formulaciones particularmente preferidas según la invención, que contienen una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinante (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de celulosa microcristalina está, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 45% en p., preferiblemente de 15 a 35% en p., con mayor preferencia aproximadamente de 20 a 30% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimidos contienen celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 22 a 28% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En las formulaciones particularmente preferidas según la invención que contienen una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinante (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de HPMC está, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5%, preferiblemente de 1,0 a 4,5% en p., basada en la masa total del relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimidos contienen HPMC, en una cantidad de aproximadamente 1 a 3% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo.
- El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también desintegrantes, además de los ingredientes mencionados anteriormente. Dentro del alcance de la presente invención, estos desintegrantes pueden conocerse también como agentes de rotura. Éstos se seleccionan preferiblemente según la invención entre glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz seco y sus mezclas. En particular, se usan preferiblemente, dentro del alcance de la presente invención, glicolato de almidón sódico, crospovidona, carboximetil-celulosa sódica y croscarmelosa sódica, preferiblemente croscarmelosa sódica. Si se usan los desintegrantes mencionados anteriormente, la cantidad en peso usada, basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película según la invención está, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1-10% en p., preferiblemente aproximadamente de 0,5-5% en p., más preferiblemente de aproximadamente 1-3% en p.
- El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también reguladores de flujo como ingredientes adicionales. Los reguladores de flujo dentro del alcance de la presente invención incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio y sus mezclas. Según la invención, se usa preferiblemente dióxido de silicio, en particular preferiblemente en forma coloidal, altamente dispersa. Si se usan los reguladores de flujo mencionados anteriormente, su cantidad en peso, basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película según la invención, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1-5% en p., con preferencia aproximadamente 0,3-2% en p., en particular preferiblemente entre 0,4 y 1,5% en p.
- El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también reguladores de flujo, lubricantes y antiadhesivos o sustancias para eliminación del molde, como ingredientes adicionales. Estos incluyen, por ejemplo, dentro del alcance de la presente invención, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico, estearil-fumarato sódico, tribehenato de glicerol, talco y sus mezclas. Según la invención, se usan preferiblemente ácido esteárico y estearato de magnesio. Si se usan uno o varios de los ingredientes anteriormente mencionados, su cantidad en peso está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 0,01-5% en p., preferiblemente aproximadamente 0,05-3% en p., en particular preferiblemente aproximadamente 0,1-2% en p., basado en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, especialmente en el caso del estearato de magnesio, su cantidad está en el intervalo de aproximadamente 0,2-1,5% en p., basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película.
- El recubrimiento de película que envuelve el núcleo de los comprimidos recubiertos con película según la invención, contiene al menos uno o más agentes filmógenos, seleccionados entre hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y poli(etilacrilato)-metil-metacrilato, el último en forma de Eudragit NE 30 D, por ejemplo. Alternativamente, se pueden usar Eudragit RL 30 D o Eudragit E 12,5, por ejemplo. Los ingredientes anteriores se pueden usar también opcionalmente en forma de sus mezclas. Preferentemente, los agentes filmógenos son hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa, de los cuales se prefieren particularmente la hidroxipropilmetil-celulosa e hidroxipropil-celulosa, como agentes filmógenos según la invención. Los agentes filmógenos mencionados anteriormente, se pueden usar por sí solos o en forma de sus mezclas. Si sólo se usa uno de los agentes filmógenos mencionados anteriormente, la hidroxipropil-metil-celulosa es de especial importancia en este contexto, dentro del alcance de la presente invención. La cantidad en peso de agentes filmógenos basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la invención, está preferiblemente en un intervalo desde aproximadamente 20-95% en p, preferiblemente 30-90% en p.
- El recubrimiento de película que recubre el núcleo puede contener emulsionantes y/o plastificantes, como, por ejemplo, polietilenglicol, glicerol y propilenglicol, opcionalmente en forma de sus mezclas. Preferiblemente, se usan polietilenglicoles como plastificantes. Sin restringir el objeto de la invención a los mismos, el polietilenglicol 400 y el polietilenglicol 6000 son ejemplos particularmente preferidos. En la descripción de la presente invención, las referencias al término Macrogol se tienen que entender como referencias al término polietilenglicol. Los valores 400 y 6000 mencionados anteriormente indican el peso molecular promedio del polietilenglicol aplicado. La cantidad de plastificante en peso, basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la invención, está preferiblemente en un intervalo desde aproximadamente 1-50% en p., preferiblemente 5-

40% en p., en particular preferiblemente 10-30% en p. Preferiblemente, la cantidad de plastificante está en un intervalo de aproximadamente 10-25% en p., más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 12-18% en p, basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.

5 El recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también pigmentos coloreados y excipientes pigmentantes. Se pueden mencionar a modo de ejemplo el óxido de hierro, dióxido de titanio, talco y sus mezclas. En caso de que se use talco, la cantidad del mismo estará por ejemplo en un intervalo desde aproximadamente 5-50% en p., preferiblemente 10-40% en p., en particular preferiblemente 15-30% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, la cantidad de talco está en un intervalo de aproximadamente 15-20% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. En caso de que se use dióxido de titanio, la cantidad del mismo estará, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 5-55% en p., preferiblemente 10-40% en p., en particular preferiblemente de 15-35% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, la cantidad de dióxido de titanio está en un intervalo de aproximadamente 20-30% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. En caso de que se use óxido de hierro, la cantidad del mismo estará, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1-5% en p., preferiblemente aproximadamente 0,25-3% en p., más preferiblemente aproximadamente 0,5-1,5% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.

20 En una realización particular preferida, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol y dióxido de titanio. En otra realización según la invención, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco. En otra realización según la invención, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y óxidos de hierro, preferiblemente rojo de óxido de hierro.

25 La composición farmacéutica según la invención se puede preparar según el procedimiento esquematizado en detalle en la sección experimental de esta solicitud de patente.

30 A la luz de la eficacia farmacéutica de la flibanserina, la presente invención se refiere además al uso de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, como medicamento.

35 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para tratar una enfermedad seleccionada de depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado a la edad. En particular, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para el tratamiento de alteraciones del deseo sexual.

40 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido, deseo sexual inhibido, pérdida de libido, alteración de libido y frigidez.

45 Formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención para uso en el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido y deseo sexual inhibido, son particularmente preferidas según la invención. En una realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina, para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo y pérdida del deseo sexual.

50 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad seleccionada de depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado a la edad, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

55 En particular, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones del deseo sexual, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

60 En una realización preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido, deseo sexual inhibido, pérdida de libido, alteración de libido y frigidez, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

65 Particularmente preferidas según la invención son formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para uso en el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo

sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido y deseo sexual inhibido.

5 En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo y pérdida del deseo sexual, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

10 Los efectos terapéuticos anteriormente mencionados de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, se pueden lograr en hombres y mujeres. Sin embargo, según un aspecto adicional de la invención, se prefieren formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención para uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

15 Los efectos beneficiosos de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención se pueden cumplir, independientemente de si la alteración existió a lo largo de toda la vida o fue adquirida, e independientemente del origen etiológico (orgánico- inducido tanto físicamente como por fármacos, psicógeno, una combinación de orgánico- inducido tanto físicamente como por fármacos-, y psicógeno, o desconocido).

20 La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos describen ciertas realizaciones preferidas de la invención. Consecuentemente, se entiende que la invención no se limitará a los siguientes ejemplos descritos explícitamente.

#### **Síntesis del polimorfo A de flibanserina:**

25 Se cargan 375 kg de 1-[(3-trifluorometil)fenil]-4-(2-cloroetil)piperazina en un reactor con 2500 kg de agua y 200 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Se añaden 169,2 kg de 1-(2-propenil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2H-ona, 780 kg de isopropanol, 2000 kg de agua y 220 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%, con agitación. La mezcla de reacción se calienta hasta 75-85°C, y se añaden 160 kg de ácido clorhídrico concentrado y 200 kg de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura constante durante aproximadamente 45 minutos. Tras destilación de una mezcla de agua e isopropanol (aproximadamente 3000 kg), el residuo restante se enfría hasta aproximadamente 65-75°C, y el pH se ajusta hasta 6,5-7,5, mediante adición de 125 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Tras enfriar hasta una temperatura de 45-50°C, el valor de pH se ajusta hasta 8-9 mediante adición de aproximadamente 4 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Posteriormente, la mezcla se enfría hasta 30-35°C y se centrifuga. El residuo así obtenido se lava con 340 l de agua y 126 l de isopropanol y luego con agua hasta la eliminación de los cloruros. El producto húmedo se seca al vacío a una temperatura de aproximadamente 45-55°C, que conduce a 358 kg de polimorfo A de flibanserina bruto. El producto bruto así obtenido se carga en un reactor con 1750 kg de acetona, y la mezcla resultante se calienta con agitación hasta el reflujo. La solución obtenida se filtra y el filtrado se concentra mediante destilación. La temperatura se mantiene durante aproximadamente 1 hora a 0-5°C, luego el precipitado sólido se aísla mediante filtración y se seca a 55°C durante al menos 12 horas. El rendimiento final es 280 kg de polimorfo A de flibanserina puro.

40

#### **Caracterización del polimorfo A de flibanserina:**

45 Se caracterizó el polimorfo A de flibanserina mediante DSC (Calorimetría de barrido diferencial). La temperatura máxima determinada para el polimorfo A es aproximadamente 161°C. Para la caracterización a través de DSC se aplicó un sistema Mettler TA 3000 equipado con un procesador TC 10-A y una célula DSC 20. La velocidad de calentamiento fue de 10 K/min.

El polimorfo A de flibanserina se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X de polvo. El patrón de difracción de polvo de rayos X para el polimorfo A se obtuvo según las siguientes condiciones:

# ES 2 361 994 T3

Equipamiento: Difractómetro de Philips PW 1800/10 equipado con un microvax 2000 digital

<u>Asignaciones de parámetros:</u>	<u>Rayos-X</u>	
5	Tipo de tubo:	Cu(foco fino largo)
	Longitudes de onda ( $\lambda$ ) :	$K_{\alpha 1}$ : 1,54060 Å
		$K_{\alpha 2}$ : 1,54439 Å
	Relación de intensidad ( $\alpha_2/\alpha_1$ ):	0,500
	Ángulo de inicio [ $^{\circ}2\theta$ ]:	2,000
	Ángulo de finalización [ $^{\circ}2\theta$ ]:	60,000
10	Tamaño del intervalo [ $^{\circ}2\theta$ ]:	0,020
	Intensidad máxima [s]:	7310,250
	Tipo de barrido:	continuo
15	Anchura mínima de la punta del pico:	0,00
	Anchura máxima de la punta del pico:	1,00
	Anchura de la base del pico:	2,00
	Significancia mínima:	0,75
	Número de picos:	69
20	<u>Generador:</u>	
	Alto voltaje:	50 KV
	Corriente del tubo:	30 mA

El patrón de difracción de rayos X obtenido para el polimorfo A se ilustra en la figura 1. Los valores apropiados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ángulo [°2θ]	Valor d α1 [Å]	Valor d α2 [Å]	Anchura de pico [°2θ]	Intensidad del pico [recuentos]	Intensidad de fondo [recuentos]	Intensidad relativa	Significancia
5,195	16,9967	17,0390	0,960	8	69	0,1	1,05
9,045	9,7689	9,7931	0,100	92	96	1,3	0,97
9,335	9,4660	9,4896	0,080	114	98	1,6	0,88
10,025	8,8160	8,8379	0,140	400	100	5,5	7,18
10,595	8,3430	8,3637	0,140	204	102	2,8	3,46
11,290	7,8309	7,8503	0,140	467	104	6,4	6,91
13,225	6,6891	6,7058	0,180	548	112	7,5	13,10
14,595	6,0642	6,0793	0,180	404	121	5,5	9,17
15,460	5,7268	5,7410	0,140	4186	125	57,3	23,20
16,655	5,3185	5,3317	0,200	515	130	7,0	12,38
17,085	5,1856	5,1985	0,100	1347	132	18,4	2,78
17,285	5,1260	5,1388	0,060	1399	135	19,1	2,26
17,420	5,0866	5,0992	0,100	1204	135	16,5	4,71
18,140	4,8863	4,8984	0,180	1043	139	14,3	13,14
18,650	4,7538	4,7656	0,120	1063	142	14,5	0,91
19,140	4,6332	4,6447	0,140	7310	144	100,0	32,77
19,820	4,4757	4,4869	0,160	3624	146	49,6	9,02
20,080	4,4184	4,4294	0,140	5402	149	73,9	21,06
20,385	4,3530	4,3638	0,160	2652	149	36,3	23,25
21,215	4,1845	4,1949	0,160	369	154	5,0	5,78
21,890	4,0570	4,0670	0,200	773	156	10,6	3,09
22,630	3,9259	3,9357	0,280	4277	161	58,5	74,66
23,210	3,8291	3,8386	0,120	484	164	6,6	3,33
24,355	3,6516	3,6607	0,060	2725	169	37,3	1,16
24,610	3,6144	3,6234	0,140	3540	172	48,4	17,08
24,995	3,5596	3,5684	0,100	529	174	7,2	1,01
25,260	3,5228	3,5316	0,120	557	174	7,6	3,02
26,575	3,3514	3,3597	0,240	2421	182	33,1	42,58
27,155	3,2811	3,2893	0,140	676	185	9,2	1,32
27,310	3,2629	3,2710	0,100	767	185	10,5	2,75
27,865	3,1991	3,2071	0,120	420	188	5,7	1,08
28,210	3,1608	3,1686	0,100	1467	190	20,1	0,79
28,325	3,1482	3,1560	0,140	1789	190	24,5	4,41
28,650	3,1132	3,1210	0,180	1204	190	16,5	11,65
29,520	3,0234	3,0309	0,220	1011	196	13,8	15,74
30,250	2,9521	2,9594	0,120	159	199	2,2	1,22
31,105	2,8729	2,8800	0,360	282	204	3,9	8,14
31,905	2,8026	2,8096	0,100	339	207	4,6	0,96
32,350	2,7651	2,7720	0,120	237	210	3,2	3,01
33,300	2,6884	2,6950	0,180	1347	216	18,4	14,06
33,640	2,6620	2,6686	0,100	404	216	5,5	1,45
34,880	2,5701	2,5765	0,200	202	222	2,8	1,04
35,275	2,5422	2,5486	0,240	299	225	4,1	4,84
36,055	2,4890	2,4952	0,280	202	228	2,8	3,78
36,910	2,4333	2,4393	0,320	169	234	2,3	0,90
37,160	2,4175	2,4235	0,120	216	234	3,0	2,14
37,680	2,3853	2,3912	0,240	240	237	3,3	1,58
39,435	2,2831	2,2888	0,280	449	246	6,1	2,67

Ángulo [°2θ]	Valor d α1 [Å]	Valor d α2 [Å]	Anchura de pico [°2θ]	Intensidad del pico [recuentos]	Intensidad de fondo [recuentos]	Intensidad relativa	Significancia
39,675	2,2698	2,2755	0,080	396	246	5,4	0,82
40,325	2,2347	2,2403	0,160	520	250	7,1	0,95
40,930	2,2031	2,2086	0,120	480	253	6,6	2,66
41,445	2,1769	2,1823	0,240	372	256	5,1	2,65
41,990	2,1499	2,1552	0,120	538	259	7,4	1,31
42,670	2,1172	2,1225	0,160	428	262	5,9	1,45
43,145	2,0950	2,10002	0,120	433	266	5,9	1,50
44,190	2,0478	2,0529	0,160	376	269	5,1	0,89
46,095	1,9675	1,9724	0,160	279	279	3,8	0,86
46,510	1,9509	1,9558	0,240	310	282	4,2	0,87
48,305	1,8826	1,8872	0,200	506	292	6,9	2,06
48,900	1,8610	1,8657	0,240	615	296	8,4	1,67
50,330	1,8115	1,8160	0,160	437	303	6,0	1,73
51,035	1,7881	1,7925	0,080	416	306	5,7	0,93
53,550	1,7099	1,7141	0,480	177	317	2,4	2,84
54,500	1,6823	1,6865	0,400	130	324	1,8	1,37
55,420	1,6565	1,6606	0,320	130	328	1,8	1,72
56,220	1,6348	1,6389	0,320	121	331	1,7	0,87
56,770	1,6203	1,6243	0,240	142	335	1,9	1,59
57,405	1,6039	1,6079	0,240	112	339	1,5	1,19
58,500	1,5764	1,5804	0,240	67	342	0,9	1,57

### **Fabricación de comprimidos que contienen flibanserina recubiertos con película:**

#### **A) Equipamiento usado:**

5

En el método de preparación de la composición farmacéutica según la invención, se usó el siguiente equipamiento: Recipiente mezclador con agitador Ekato y Ultra Turrax para líquido de granulación y suspensión de recubrimiento de película;

10

mezclador/granulador de elevado cizallamiento (p.ej. Diosna P 400);

máquina tamizadora en húmedo (p.ej. Alexanderwerk);

secadora de lecho fluido (p.ej. Glatt WSG 15);

máquina tamizadora en seco (p.ej. Quadro Comil AS 197);

removedora de caída libre (p.ej. Servolift de 120 l o mezcladora de contenedor);

15

prensa de comprimidos rotativa (p.ej. Fette P 1200);

recubridora de película (p.ej. Glatt GC 1250);

#### **B) Descripción del proceso:**

20

Como primera etapa, se prepara el líquido de granulación para el proceso de granulación en húmedo. Se vierte agua purificada en un recipiente de mezcla adecuado y se calienta hasta aproximadamente 80°C. Luego, se agitan Hypromellose (Methocel E5 Prem) y/o componentes aglutinantes húmedos adicionales, y la dispersión se enfría hasta temperatura ambiente. Si es necesario, el líquido se deja reposar durante la noche (completitud de la solución/reducción de espumación) y se agita antes de usarlo. Si es necesario, cualquier pérdida de peso se compensa con agua purificada. La materia seca (contenido de sólidos) de este líquido de granulación, está preferiblemente en el intervalo de 4-6%.

25

30

Para el proceso de granulación se vierten en este orden lactosa monohidratada, finamente triturada y tamizada, la cantidad requerida del polimorfo A de flibanserina (dependiendo de la intensidad de la dosis), de calidad micronizada y celulosa microcristalina (Avicel PH 101), se mezclan homogéneamente durante aproximadamente 4 minutos, usando un impulsor y cuchillas cortadoras. A continuación, se añade el líquido de granulación, bien manualmente o mediante toberas de pulverización, y la masa húmeda se granula durante aproximadamente 2-3 minutos, usando nuevamente impulsor y cuchillas cortadoras. Tras descargar el mezclador/granulador de elevado cizallamiento, los gránulos húmedos se tamizan en húmedo a través de un tamiz de 3,0 mm de malla para destruir los aglomerados grandes. El material tamizado en húmedo se transfiere a una secadora de lecho fluido convencional (o alternativamente a una secadora de bandeja) y se seca a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 100°C, hasta alcanzar una temperatura del aire de escape (o alternativamente temperatura de producto), de

35

5 aproximadamente 50°C (45-55°C). La humedad residual del granulado en términos de pérdida por secado debería estar en el intervalo de 0,5-1,5%. A continuación, los gránulos secos se tamizan en seco, con la ayuda de una máquina de tamizado Comil, usando un tamiz de 2 mm de estría. Finalmente, el granulado tamizado se vierte en una removedora de caída libre adecuada, p.ej. una mezcladora de contenedor, se añaden la carboximetil-celulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica, denominación comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio, y los componentes se mezclan durante 10-20 minutos, preferiblemente 15 minutos, a una velocidad de mezclado de 10 rpm, hasta que sean homogéneos.

10 La mezcla final para fabricar comprimidos se comprime en una prensa de comprimidos adecuada (p.ej. una prensa rotativa), hasta el peso objetivo respectivo de la intensidad de dosis requerida de los comprimidos de flibanserina, usando las herramientas adecuadas (p.ej. en el caso de comprimidos de 50 mg: 9mm redonda biconvexa con extremos biselados; o en caso de comprimidos de 100 mg: 14x6,8 de forma oblonga). Se tienen que observar las especificaciones de dureza predeterminadas para las diferentes dimensiones de herramienta, a fin de lograr el perfil de disolución de fármaco y las características del producto previstos.

15 Debido a que la sustancia del fármaco de flibanserina tiene sabor amargo y es ligeramente sensible a la luz, se tiene que aplicar un recubrimiento de película protectora a los núcleos del comprimido, a fin de lograr un producto estable y agradable para el consumidor. A este fin, se prepara una suspensión de recubrimiento vertiendo agua purificada en un recipiente de mezclado adecuado, y disolviendo polietilenglicol 6000 y luego hidroxipropilmetilcelulosa, con ayuda de un agitador de elevada intensidad. En una etapa posterior, se vierte una suspensión acuosa de dióxido de titanio, talco y rojo de óxido de hierro (en caso de comprimidos con película coloreada), y se agita en la solución de polímero formador de película. La materia seca de esta suspensión de recubrimiento está en el intervalo de 10-15%, preferiblemente aproximadamente 12-13%.

25 Los núcleos de comprimido preparados anteriormente se vierten en una recubridora de película adecuada (p.ej. una Accela Cota con una cuba de 91,4 cm, o una recubridora Glatt GC 1250 con cuba perforada y sistema de pulverización superior), y se precalientan hasta una temperatura de aproximadamente 50°C. Una vez alcanzada esta temperatura de producto, la suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos con la ayuda de una o más toberas de pulverización, a una presión de pulverización de aproximadamente 2 bares, una velocidad de pulverización de aproximadamente 4 kg/h (en el caso de Accela Cota) y una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 60-85°C. Es importante controlar y mantener la temperatura del producto durante la pulverización a un nivel de entre 48-52°C, para conseguir un recubrimiento de película de alta calidad. Una vez finalizada la pulverización, los comprimidos recubiertos con película se enfrían hasta aproximadamente 30°C, antes de descargar el equipo. El tiempo total de proceso para el recubrimiento de película está en el intervalo de 2-3 horas.

35 Una vez realizados todos los controles internos del proceso y de calidad, los comprimidos recubiertos con película a granel están ya listos para un embalado primario en las presentaciones comercializadas respectivas (p.ej. en envases blister de PVC/PVDC o en botellas de HDPE).

40 Se obtuvieron los siguientes comprimidos recubiertos con película de forma análoga al método de preparación descrito anteriormente.

**Ejemplo nº 1- Composición**

Núcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	25,000
Lactosa monohidratada	71,720
Celulosa microcristalina	23,905
HPMC (Methocel E5)	1,250
Carboximetil-celulosa sódica	2,500
Estearato de magnesio	0,625

45

Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Rojo de óxido de hierro	0,026

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>128,00</b>
---	---------------

**Ejemplo nº 2** – ComposiciónNúcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	50,000
Lactosa monohidratada	143,440
Celulosa microcristalina	47,810
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,500
Carboximetil-celulosa sódica	5,000
Estearato de magnesio	1,250

Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,000
Talco	0,857
Rojo de óxido de hierro	0,043

5

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>255,000</b>
---	----------------

**Ejemplo nº 3** – ComposiciónNúcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	100,000
Lactosa monohidratada	171,080
Celulosa microcristalina	57,020
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,400
Carboximetil-celulosa sódica	6,800
Estearato de magnesio	1,700

10

Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,360
Polietilenglicol 6000	0,980
Dióxido de titanio	1,400
Talco	1,200
Rojo de óxido de hierro	0,060

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>347,000</b>
---	----------------

**Ejemplo nº 4** – ComposiciónNúcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	2,000
Fosfato cálcico dibásico, anhidro	61,010
Celulosa microcristalina	61,010
HPMC (Methocel E5)	1,950
Carboximetil-celulosa sódica	2,600
Dióxido de silicio coloidal	0,650
Estearato de magnesio	0,780

15

## Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Rojo de óxido de hierro	0,026

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>133,000</b>
---	----------------

**Ejemplo nº 5** – Composición

## Núcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	100,000
Fosfato cálcico dibásico, anhidro	69,750
Celulosa microcristalina	69,750
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,750
Carboximetil-celulosa sódica	5,000
Dióxido de silicio coloidal	1,250
Estearato de magnesio	1,500

5

## Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>255,000</b>
---	----------------

**Ejemplo nº 6** – Composición

## Núcleo

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
Polimorfo A de flibanserina	20,000
Lactosa monohidratada	130,000
Celulosa microcristalina	43,100
Hidroxipropil celulosa (p.ej. Klucel LF)	1,900
Glicolato de almidón sódico	4,000
Estearato de magnesio	1,000

10

## Recubrimiento

<b>Constituyentes</b>	<b>mg/comprimido</b>
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857

<b>Comprimido recubierto con película total</b>	<b>205,000</b>
---	----------------

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo de comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina, caracterizada por un máximo endotérmico a 161°C, determinado mediante DSC, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprende además un recubrimiento de película que comprende dióxido de titanio y/o talco que envuelve dicho núcleo de comprimido.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el dióxido de titanio está presente en cantidades de 5-55% en peso, basado en la masa total del recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el talco está presente en cantidades de 5-50% en peso, basado en la masa total del recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.
- 20 4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el excipiente farmacéuticamente aceptable es un relleno seleccionado del grupo formado por lactosa monohidratada, bien material finamente triturado o lactosa modificada, como lactosa pulverizada en seco y lactosa aglomerada (Tabletose), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, azúcares alcoholes y sus mezclas.
- 25 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el polimorfo A de flibanserina está presente en cantidades de 1 a 50% en p., basadas en la masa total del núcleo.
- 30 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el núcleo contiene relleno en cantidades de 50 a 99% en p., basadas en la masa total del núcleo.
- 35 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el núcleo contiene adicionalmente un aglutinante seleccionado del grupo formado por povidona, copovidona, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, almidón de maíz y sus mezclas.
- 40 8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el núcleo contiene adicionalmente un desintegrante seleccionado entre glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz seco y sus mezclas.
- 45 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el núcleo contiene adicionalmente reguladores de flujo, lubricantes y agentes eliminadores del molde o antiadhesivos, seleccionados del grupo formado por dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio y sus mezclas.
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el recubrimiento de película que recubre el núcleo contiene al menos un agente peliculante, seleccionado entre hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y poli(etilacrilato)-metilmetacrilato.
11. Uso de una formulación que contiene el polimorfo A de flibanserina, según una de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado con la edad.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad es alteración del deseo sexual hipoactivo.