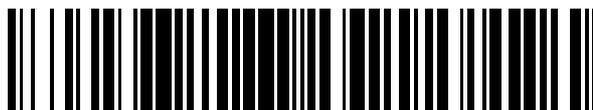


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 426**

51 Int. Cl.:

A61L 9/20 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08806744 .2**

96 Fecha de presentación: **09.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2209501**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

54 Título: **Composición de zibotentán que contiene manitol y celulosa microcristalina**

30 Prioridad:
12.10.2007 US 979736 P
15.08.2008 US 89118 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje , SE

72 Inventor/es:
BLYTH, John, David;
DAY, Andrew, John y
LENNON, Kieran, James

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 426 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

Composición de zibotentán que contiene manitol y celulosa microcristalina.

La presente solicitud se refiere a una nueva composición farmacéutica de *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida (de aquí en adelante "Compuesto (**I**)"). Más específicamente la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene compuesto (**I**) con manitol y celulosa microcristalina, y a la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer y a métodos para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano, usando esta composición.

El compuesto (**I**) es un antagonista de la endotelina. Las endotelinas son una familia de péptidos endógenos de 21 aminoácidos que comprende tres isoformas, endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 y endotelina-3. Las endotelinas se forman por escisión del enlace Trp²¹-Val²² de sus correspondientes proendotelinas mediante una enzima convertidora de endotelina. Las endotelinas se encuentran entre los vasoconstrictores más potentes conocidos y tienen una acción de larga duración característica. Presentan una amplia gama de otras actividades incluidas proliferación celular y mitogénesis, extravasación y quimiotaxia, y también interactúan con una serie de otros agentes vasoactivos.

Las endotelinas se liberan desde una gran variedad de tejidos y fuentes celulares incluidas endotelio vascular, músculo liso vascular, riñón, hígado, útero, vías respiratorias, intestino y leucocitos. La liberación puede ser estimulada por hipoxia, cizallamiento, lesión física y una amplia gama de hormonas y citocinas. Se encontraron niveles elevados de endotelina en una serie de enfermedades del hombre inclusive en cánceres.

Recientemente, se ha identificado que los antagonistas del receptor A de endotelina pueden ser valiosos en el tratamiento del cáncer (Cancer Research, 56, 663-668, 15 de febrero de 1996 y Nature Medicine, Volumen 1, Número 9, septiembre de 1999, 944-949).

El cáncer afecta a unos 10 millones de personas en todo el mundo. Esta cifra incluye la incidencia, la prevalencia y la mortalidad. Más de 4,4 millones de casos de cáncer se informan desde Asia, incluidos 2,5 millones de casos de Asia del este que tiene la tasa de incidencia más alta de todo el mundo. Por comparación, Europa tiene 2, 8 millones de casos, América del Norte 1, 4 millones de casos y África 627.000 casos.

En el Reino Unido y los Estados Unidos, por ejemplo, más de una de cada tres personas contraerá cáncer en algún momento de su vida. La mortalidad por cáncer en los Estados Unidos se estima que es aproximadamente 600.000 al año, aproximadamente una de cada cuatro muertes, en segundo lugar, sólo tras la enfermedad cardíaca, en porcentaje de todas las muertes, y en segundo lugar tras los accidentes como causa de muerte en niños entre uno y catorce años de edad. La incidencia de cáncer estimada en los Estados Unidos es en la actualidad de 1.380.000 nuevos casos anualmente, sin incluir aproximadamente 900.000 casos de cáncer de piel no melánico (basal y espino celular).

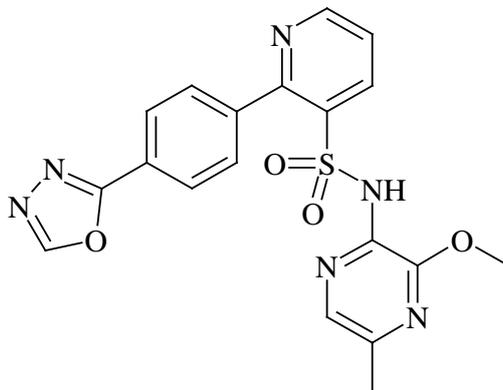
El cáncer es también una causa principal de morbilidad en el Reino Unido con casi 260.000 nuevos casos (sin incluir el cáncer de piel no melánico) registrados en 1997. El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a ancianos; un 65% de los casos ocurren en personas de más de 65 años. Dado que la esperanza de vida promedio en el Reino Unido casi se ha duplicado desde mediados del siglo diecinueve, la población en riesgo de contraer cáncer ha aumentado. La mortalidad debida a otras causas de muerte, como enfermedad cardíaca, ha disminuido en los últimos años en tanto que las muertes por cáncer han permanecido relativamente estables. El resultado es que se diagnosticará cáncer a 1 de cada 3 personas durante su vida y que 1 de cada 4 personas morirá de cáncer. En las personas menores de 75 años, las muertes por cáncer sobrepasan las muertes por enfermedades del aparato circulatorio, incluidas cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. En el año 2000, hubo 151.200 muertes por cáncer. Más de un quinto (22 por ciento) de estos cánceres fueron cáncer de pulmón, y un cuarto (26 por ciento) de intestino grueso, mama y próstata.

En todo el mundo, las tasas de incidencia y mortalidad de ciertos tipos de cáncer (de estómago, mama, próstata, piel y demás) tienen amplias diferencias geográficas que se atribuyen a influencias raciales, culturales y especialmente del medio ambiente. Existen más de 200 tipos diferentes de cáncer pero los cuatro tipos principales, de pulmón, de mama, de próstata y colorrectal, representan más de la mitad de todos los casos diagnosticados en el Reino Unido y los Estados Unidos. El cáncer de próstata es el cuarto tumor maligno más común entre los hombres en todo el mundo, con unos 400.000 nuevos casos diagnosticados anualmente, que representan 3,9% de todos los casos nuevos de cáncer.

Las opciones actuales para tratar el cáncer incluyen la resección quirúrgica, la radioterapia externa y/o la quimioterapia sistémica. Éstas son parcialmente exitosas en algunos tipos de cáncer, pero no tienen éxito en otros. Existe una clara necesidad de nuevos tratamientos terapéuticos.

El compuesto (**I**) se ejemplifica y describe en WO96/40681 como ejemplo 36. WO96/40681 reivindica los receptores de endotelina descritos allí para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El uso del compuesto (**I**) en el tratamiento de cánceres y dolor se describe en WO04/018044.

El compuesto **(I)** tiene la estructura siguiente:



Compuesto **(I)**

y se conoce también como zibotentán.

- 5 En WO04/018044 se describe un ensayo de unión a un receptor de endotelina humano. La pCl_{50} (logaritmo negativo de la concentración de compuesto necesaria para desplazar 50% del ligando) para el compuesto **(I)** en el receptor ET_A fue de 8,27 [8,23 – 8,32] ($n = 4$). El compuesto **(I)** es por lo tanto un excelente antagonista de la endotelina.

WO96/40681 divulga en términos generales, determinadas composiciones farmacéuticas que se pueden usar para formular compuestos de la invención descritos allí (por ejemplo consulte el ejemplo 71).

- 10 US624876781 describe formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de tienil-, furil- y pirrolilsulfonamidas y se proporcionan métodos para modular o alterar la actividad de la familia de péptidos de las endotelinas empleando las formulaciones. También se describen métodos de tratamiento de trastornos mediados por endotelinas administrando cantidades eficaces de una o más de estas sales de sulfonamida o profármacos de estas que inhiben o aumentan la actividad de la endotelina.
- 15 US 20061122180 A1 describe combinados que comprenden un antagonista del receptor de la endotelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un EGFR TKI, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

WO04/018044 describe una formulación de lactosa del compuesto **(I)**:

Compuesto **(I)**;

Lactosa monohidrato (relleno);

- 20 Croscarmelosa sódica (desintegrante);

Povidona (aglutinante);

Estearato de magnesio (lubricante);

Hipromelosa (componente del recubrimiento de película);

Polietilenglicol 300 (componente del recubrimiento de película); y

- 25 Dióxido de titanio (componente del recubrimiento de película).

Esta formulación en comprimidos, a base de lactosa monohidrato como relleno y con una película de recubrimiento blanca, se desarrolló para usar en estudios clínicos de fase I y II, pero demostró no ser adecuada para usar en el desarrollo de la última etapa debido a que:

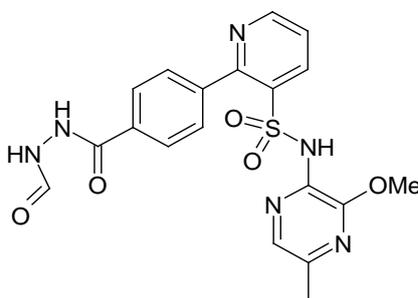
- los comprimidos estuvieron predispuestos a decapado y a daño en los bordes;
- 30
- el principio activo estuvo sujeto a degradación hidrolítica;
 - el principio activo estuvo sujeto a degradación al exponerse a la luz; y
 - se deben aplicar controles estrictos a la lactosa monohidrato para reducir al mínimo los riesgos de transmisión de EET (Encefalopatía Espongiforme Transmisible, TSE por sus siglas en inglés), según se

describe en EMEA/410/01 Rev. 2 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Adoptado por CPMP/CVMP en octubre de 2003).

5 El término "decapado" significa la separación parcial o completa de un disco en forma de platillo de la superficie superior o inferior de un comprimido durante la compresión del material para formar el comprimido o durante los procesos subsiguientes y/o la manipulación. El decapado se describe en Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena, Academic press, Nueva York (1980) y en Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol. 1. Ed Liebermann and Lachmann, Pub. Marcel Dekker, Nueva York (1980).

10 La expresión "daño en los bordes" significa pérdida de material de las regiones en donde se cruzan las superficies del comprimido, durante la compresión del material para formar un comprimido o durante los procesos subsiguientes y/o la manipulación.

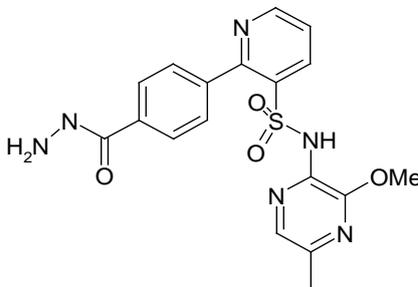
El compuesto **(I)** está sujeto a degradación hidrolítica a pH bajo y alto, siendo el principal producto de degradación la formil hidrazida del compuesto **(I)**:



15

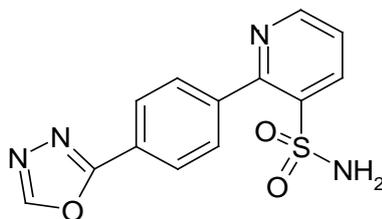
Formil hidrazida del compuesto **(I)**

Con el tiempo, la formil hidrazida del compuesto **(I)** se degrada aún más para formar la hidrazida del compuesto **(I)**:



Hidrazida del compuesto **(I)**

20 La formil hidrazida del compuesto **(I)** y la hidrazida del compuesto **(I)** también se forman en condiciones hidrolíticas luego de la exposición a la luz. En el estado sólido, el principal producto de degradación luego de la exposición a la luz es la despirazina del compuesto **(I)**:



Despirazina del compuesto **(I)**

En un aspecto se estipula la formil hidrazida del compuesto **(I)**.

25 En un aspecto se estipula la hidrazida del compuesto **(I)**.

En un aspecto se estipula la despirazina del compuesto **(I)**.

Además de lo anterior, los comprimidos necesitan tener suficiente dureza o suficiente fuerza mecánica, lo que evitará que un producto compactado se dañe durante el procesamiento posterior o el transporte. Esto está relacionado con el tamaño del comprimido y cuando se mide en kiloponds (kp) es típicamente < 15 kp.

- 5 Adecuadamente, un comprimido de liberación inmediata tiene una dureza en el rango de 5 a 20 kp, por ejemplo de aproximadamente 10 kp.

La friabilidad es el fenómeno mediante el cual se daña la superficie de los comprimidos y/o presentan muestras de agrietamiento o ruptura cuando se los somete a agitación mecánica (por ejemplo, durante el procesamiento, la manipulación o el transporte).

- 10 La desintegración es el proceso mediante el cual se rompe un comprimido en sus partículas constituyentes cuando entra en contacto con un líquido. La desintegración es una propiedad aconsejable para un comprimido de liberación inmediata porque da lugar a un aumento de la superficie y en consecuencia puede aumentar la velocidad de disolución. La desintegración in vivo, se debe producir tan pronto como sea posible luego de la administración al tubo digestivo, por ejemplo en los 15 minutos siguientes. Para los comprimidos de liberación inmediata un tiempo de desintegración adecuado según el método de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) está en el rango, por ejemplo, de aproximadamente 3 a 15 minutos y típicamente de 5 a 8 minutos. En general, los comprimidos de liberación inmediata en el entorno in vivo, no están diseñados para presentar una desintegración significativa en la cavidad oral. Más bien la desintegración se produce en el tubo digestivo alto, predominantemente en el estómago. Una formulación en comprimidos de liberación inmediata puede incluir un desintegrante para promover la desintegración del comprimido.

La liberación inmediata permite que el fármaco se disuelva en el contenido gastrointestinal, sin intención de retardar ni prolongar la disolución o absorción del fármaco (Norma ICH Q6A: "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances" publicada en el Registro Federal, el 29 de diciembre de 2000, Volumen 65, Número 251, Notices, páginas 83 041-83 063).

- 25 La disolución es el proceso mediante el cual el principio activo es liberado de un comprimido luego de su exposición a un líquido, de modo que el fármaco se disuelva en el líquido. A los efectos del análisis, el líquido se elige habitualmente de modo de simular las condiciones dentro del tubo digestivo y es muy comúnmente un medio acuoso a pH bajo o neutro. Para un comprimido de liberación inmediata la disolución debe ser rápida, por ejemplo, prácticamente se debe completar dentro de un período de 45 minutos luego de la exposición a líquidos en las condiciones de prueba corrientes. Por ejemplo, la disolución medida de acuerdo con el procedimiento general de la USP usando el aparato 2 con 900 mL de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M a pH 7,8 como medio de disolución y una velocidad de agitación de 50 rpm. El criterio de aceptación de la disolución de la USP para la cantidad de principio activo disuelto de un comprimido de liberación inmediata, es típicamente de 75 a 80% en peso del principio activo del comprimido. La dureza de los comprimidos, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución pueden estar interrelacionados en cuanto que un aumento de la dureza puede producir un aumento del tiempo de desintegración y en consecuencia una disminución de la velocidad de disolución. El perfil deseado para un comprimido de liberación inmediata es aquel con la suficiente dureza para evitar problemas de friabilidad pero que se desintegra y disuelve rápidamente dentro del tubo digestivo. Una evaluación de la aptitud puede comenzar con la determinación de la dureza de los comprimidos seguida, cuando corresponda, de pruebas más complejas incluidas la prueba de desintegración y/o la prueba de disolución.

En un intento por solucionar los problemas con la formulación de lactosa descrita antes que contiene el compuesto **(I)**, se investigaron rellenos alternativos para una composición que contenga compuesto **(I)**. Los resultados aceptables dieron un total de impurezas máximo < 1,5% y una disolución mínima de 80%, para la disolución (según se describe en la sección experimental siguiente) en el lapso de 45 minutos.

- 45 Los núcleos de los comprimidos preparados de modo de contener compuesto **(I)** con fosfato de calcio dihidrato (según se define en la Farmacopea Europea (PhEur)) (Calipharm™ D) como relleno, fueron particularmente malos con respecto al comportamiento de disolución. De manera semejante, el uso de carbonato de magnesio pesado (según se define en la PhEur) como relleno, produjo núcleos de comprimidos que se comportaron bastante mal con respecto a los niveles de impurezas.
- 50 La celulosa microcristalina es higroscópica (consulte por ejemplo: 'Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients' Callahan, J. C., Cleary, G. W., Elefant, M., et al, *Drug Dev Ind Pharm* 1982; **8**: 355-369) y se esperaba la captación de humedad al almacenar los comprimidos cuando se la usó como relleno (produciendo degradación hidrolítica del compuesto **(I)**). No obstante, encontramos, con sorpresa, que algunas composiciones en comprimido que contenían celulosa microcristalina como uno de los excipientes, no dieron como resultado ninguna degradación hidrolítica excesiva del compuesto **(I)**. Los núcleos de los comprimidos que contenían compuesto **(I)** con celulosa microcristalina como relleno junto con algunos otros excipientes, no presentaron decaído ni daño en los bordes significativos, dieron resultados aceptables con respecto al comportamiento de disolución y no presentaron

degradación química significativa cuando se los protegió de la luz. Se observó algo de degradación luego de la exposición a la luz, pero los comprimidos de este estudio no estaban recubiertos con película.

Los núcleos de los comprimidos preparados de modo de contener compuesto **(I)** con manitol como relleno, dieron resultados aceptables en los experimentos de dureza, aunque núcleos de comprimidos de placebo (sin compuesto **(I)**) preparados previamente con una formulación a base de manitol, habían demostrado que esos núcleos de comprimidos estaban sujetos al endurecimiento durante el almacenamiento que provocaba un aumento en los tiempos de desintegración. Estos núcleos de comprimidos a base de manitol también fueron aceptables con respecto al comportamiento de disolución; y aunque cuando se almacenaron en condiciones de temperatura y humedad elevadas se observó para una de las formulaciones un deterioro en el comportamiento de disolución, se pensó sin embargo que este efecto era atribuible al desintegrante y/o aglutinante presentes en la formulación y no se consideró significativo con respecto al criterio usado para evaluar el comportamiento de disolución.

Los núcleos de los comprimidos con y sin compuesto **(I)** tanto con manitol como con celulosa microcristalina como rellenos, fueron aceptables con respecto tanto a la dureza con el paso del tiempo como a la estabilidad física. Los núcleos de los comprimidos que contenían compuesto **(I)** tanto con manitol como con celulosa microcristalina como rellenos, tampoco presentaron una degradación hidrolítica indebida a pesar de la naturaleza higroscópica de la celulosa microcristalina y fueron aceptables con respecto a la disolución.

Las formulaciones de compuesto **(I)** que contienen manitol y/o celulosa microcristalina tienen una o más propiedades ventajosas seleccionadas entre:

- la formulación usa excipientes que no están sujetos a controles estrictos para minimizar la posibilidad de transmisión de EET;
- cuando la formulación está en forma de comprimidos la formulación es físicamente estable en cuanto a que presenta una o más de las propiedades siguientes:
 - no está sujeta a decapado/daño en los bordes significativos;
 - muestra una tendencia reducida a endurecerse durante el almacenamiento;
 - no absorbe cantidades significativas de agua durante el almacenamiento; y
- la formulación es químicamente estable en cuanto a que los niveles de degradación hidrolítica del compuesto **(I)** son bajos.

Por consiguiente en un aspecto de la presente invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina.

Cuando aquí se hace referencia a "manitol y/o celulosa microcristalina", en un aspecto esto significa con manitol sin celulosa microcristalina. En otro aspecto esto significa con celulosa microcristalina y sin manitol. En otro aspecto de esta invención esto significa con ambos, celulosa microcristalina y manitol.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)**, manitol y celulosa microcristalina, donde la relación en peso manitol:celulosa microcristalina es entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:2. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:1. En otra realización la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 2:1. Aún en otra realización la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 5:1. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es aproximadamente 6:1.

Celulosa microcristalina se refiere a "Celulosa, microcristalina" según se describe en la Farmacopea Europea (PhEur). La composición de acuerdo con la invención puede usar cualquier celulosa microcristalina adecuada para usar en composiciones farmacéuticas como los comprimidos. En una realización la calidad de la celulosa microcristalina se puede definir por superficie específica, por ejemplo, 1,21 - 1,30 m²/g para los comprimidos de placebo y 1,06 - 1,12 m²/g para los comprimidos que contienen compuesto **(I)**. En otra realización la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio en el rango de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 µm, por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 µm. En una realización particular la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 µm. En otra realización particular la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 µm. Adecuadamente, la densidad aparente de la celulosa microcristalina es (antes de su incorporación en la composición) de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,38 g/cm³. Por ejemplo, en una realización la densidad aparente es entre aproximadamente 0,26 y aproximadamente 0,31 g/cm³. En otra realización la densidad aparente es entre 0,28 y aproximadamente 0,33 g/cm³. En una realización la celulosa microcristalina está prácticamente exenta de humedad previo a su incorporación en la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo contiene menos de 3, 2 ó 1% en peso de agua). En otra realización la celulosa microcristalina contiene entre aproximadamente 3 y 6%

en peso de agua antes de su incorporación en la composición, por ejemplo aproximadamente 5%. Celulosa microcristalina como se usa aquí también se refiere a la celulosa microcristalina que se vende con el nombre comercial Avicel® (ex FMC corp.). En una realización la celulosa microcristalina es Avicel® PH-101. En otra realización la celulosa microcristalina es Avicel® PH-102.

- 5 También se investigaron desintegrantes alternativos. Se encontró que el uso de croscarmelosa sódica (descrita en la PhEur) como desintegrante, producía menores niveles de impurezas en comparación con la crospovidona.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más desintegrantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un desintegrante. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además croscarmelosa sódica. Se puede usar cualquier calidad de croscarmelosa sódica para formulaciones farmacéuticas, por ejemplo Ac-Di-Sol® (FMC Corp.).

En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más aglutinantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y alginato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un aglutinante seleccionado entre lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y alginato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además povidona.

- 20 El lector con experiencia comprenderá que un componente del comprimido puede tener más de una función. Por ejemplo en algunas realizaciones la celulosa microcristalina podría actuar como un aglutinante y/o un desintegrante así como un relleno.

Particularmente, cuando se hace referencia a "povidona" se hace referencia a un homopolímero sintético soluble en agua que consiste en N-vinil pirrolidona (también conocida como polímeros de 1-vinil-2-pirrolidinona; polivinilpirrolidona; polividona; o PVP). Se dispone de varias calidades de povidona de pesos moleculares variables. La calidad de la povidona se indica a menudo mediante un valor K, que se calcula a partir de mediciones de la viscosidad de soluciones diluidas y se usa para indicar el grado de polimerización o tamaño molecular). Un valor K bajo indica un peso molecular bajo y un valor K alto un peso molecular alto. Por ejemplo, la povidona K-12 tiene un peso molecular promedio aproximado de 4000, K-17 de aproximadamente 10 000, K-26 de aproximadamente 34 000, K30 de aproximadamente 49 000 y K-29/32 de aproximadamente 58 000. En una realización de la invención la povidona es K30. En otra realización la povidona es povidona K29/32 (por ejemplo Plasdone™K29/32). En otra realización la povidona es Kollidon™K30.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más lubricantes. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además estearato de magnesio.

- 40 En un aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 2 y 40% en peso de compuesto **(I)**. Por ejemplo contiene entre 2 y 25% en peso de compuesto **(I)**. En una realización, la composición contiene entre 2 y 20% en peso de compuesto **(I)**. En particular contiene entre 4,5 y 8,5% en peso de compuesto **(I)**. Adecuadamente la composición de acuerdo con la invención, como una cápsula o un comprimido, contiene 10 mg de compuesto **(I)**. En otro aspecto la composición, como una cápsula o un comprimido, contiene 15 mg de compuesto **(I)**.

- 45 En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 50 y 95% en peso de relleno. En otro aspecto, la composición contiene entre 82 y 85% en peso de relleno. En particular, contiene entre 84 y 88% en peso de relleno.

En un aspecto, el relleno es manitol. En otro aspecto, el relleno es celulosa microcristalina. En otro aspecto, el relleno es manitol y celulosa microcristalina. En una realización la composición contiene entre aproximadamente 65 y 75% en peso de manitol, por ejemplo entre aproximadamente 71 y 74% en peso. En otra realización la composición contiene entre aproximadamente 10 y 15% en peso de celulosa microcristalina, por ejemplo entre aproximadamente 12 y 13% en peso. En particular, la composición contiene entre 12,5 y 16,5% en peso de celulosa microcristalina. En otra realización la composición contiene entre aproximadamente 65 y 75% en peso de manitol y entre aproximadamente 10 y 15% en peso de celulosa microcristalina.

- 55 En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 1 y 5% en peso de desintegrante. En particular, contiene entre 2,5 y 3,5% en peso de desintegrante.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 1 y 5% en peso de aglutinante. En particular, contiene entre 2,5 y 3,5% en peso de aglutinante.

Típicamente, estarán presentes uno o más lubricantes en una cantidad entre 0,5 y 2,5% en peso, particularmente entre 0,75 y 2% en peso y especialmente entre 0,75 y 1,25% en peso.

5 En un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto **(I)** en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso); y
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- 10
- compuesto **(I)** en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
 - celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
 - croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso;
 - uno o más aglutinantes en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
- 15
- uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto **(I)** en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
 - celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- 20
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
 - uno o más aglutinantes en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
 - estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto **(I)** en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- 25
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
 - celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
 - croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
 - povidona (por ejemplo Kollidon™K-30 o Plasdona™K29/32) en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
 - uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

30 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto **(I)** en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
 - celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
 - croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
- 35
- povidona (por ejemplo Kollidon™K-30 o Plasdona™K29/32) en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
 - estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

Como se podrá notar, cuando aquí se describen composiciones en cuanto al % en peso de los componentes de la composición, la suma de los % en peso de todos los componentes de la composición será de un 100%.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica, como la descrita aquí, preparada por compresión directa o granulación húmeda. Los comprimidos descritos aquí se pueden preparar por granulación, en particular granulación húmeda, o por compresión directa.

En los métodos de compresión directa, la sustancia farmacéutica, un relleno compresible y otros ingredientes, si fuera necesario, se mezclan hasta formar una composición homogénea y luego se comprimen en una prensa de comprimidos para producir comprimidos. Todos los materiales utilizados en un proceso de compresión directa deben ser cuidadosamente seleccionados con respecto a la distribución del tamaño de partícula, la densidad y la forma física para evitar la segregación durante el mezclado y para asegurar propiedades de flujo y compresión adecuadas.

Dichas propiedades también se pueden conferir por granulación, que es un proceso mediante el cual se hacen adherir partículas primarias (polvos) para formar entidades multiparticulares más grandes denominadas gránulos. La granulación comienza normalmente después del mezclado inicial de los ingredientes en polvo de modo de lograr una distribución bastante uniforme de los ingredientes a través de la mezcla. Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos, métodos de granulación húmeda que utilizan un líquido para formar los gránulos y métodos de granulación seca que no lo utilizan.

La granulación húmeda implica la mezcla de los componentes que se van a granular como una mezcla seca (por ejemplo compuesto **(I)**, diluyente(s), desintegrante(s) y opcionalmente un aglutinante). Después esta mezcla seca se amasa usando un líquido de granulación para formar los gránulos. Se agrega suficiente líquido de granulación a la mezcla seca para formar gránulos durante el proceso de granulación, por ejemplo se agrega de 10 a 50% en peso, adecuadamente de 15 a 25% en peso, de líquido de granulación a la mezcla seca durante la granulación. El líquido de granulación puede contener un solvente, que se puede eliminar por secado, y que no es tóxico. Sin embargo, adecuadamente, el líquido de granulación es agua. El líquido de granulación se puede usar solo o con un agente de aglutinación (aglutinante) para asegurar la adhesión de las partículas en el estado seco. Los agentes de aglutinación se pueden agregar al sistema como una solución aglutinante (como parte de un líquido de granulación) o como un material seco mezclado con las partículas de polvo primarias (como parte de una mezcla seca). Adecuadamente, el líquido de granulación se agrega a la mezcla de polvo seca de manera de proporcionar un contenido de líquido sustancialmente uniforme en la mezcla, por ejemplo mediante pulverización del líquido sobre el polvo durante la granulación. Los granuladores húmedos son bien conocidos y se puede usar cualquier granulador adecuado para formar los gránulos húmedos. Existen tres tipos principales de granuladores húmedos, los granuladores de cizallamiento (como las mezcladoras planetarias), los granuladores mezcladores de alto cizallamiento (como Vector, Fielder o Diosna) y los granuladores de lecho fluido (como Aeromatic o Glatt).

Después de la granulación húmeda la masa húmeda resultante se puede pasar a través de un tamiz grueso (por ejemplo malla de 9 mm) para eliminar todo los grumos grandes que se puedan haber formado durante la granulación. Los gránulos se secan hasta un contenido de humedad adecuado, típicamente menos de 2% en peso de agua, usando un método de secado adecuado, como secado en lecho fluido. Los gránulos resultantes se muelen después opcionalmente para obtener una distribución de tamaño de partícula más homogénea.

En los métodos de granulación seca, las partículas de polvo primarias se agregan bajo presión (o compactación). Existen dos procesos principales: se produce un comprimido grande (también conocido como pepita) con una prensa para comprimidos extras fuertes o las partículas de polvo se comprimen entre dos rodillos para producir una lámina o "cinta" de material (proceso conocido como compactación con rodillos). En ambos casos, el material compactado se muele usando una técnica de molido adecuada para producir material granular. Luego los gránulos se pueden comprimir en una prensa para comprimidos estándar para producir comprimidos.

Después de la granulación, los gránulos se pueden usar en una composición en cápsulas o comprimir para formar un comprimido. Adecuadamente, para formar un comprimido, los gránulos se pueden mezclar con un lubricante y después comprimir en forma de comprimidos. Después se puede aplicar un recubrimiento adecuado a los comprimidos según se describe aquí.

En un aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de compresión directa, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de granulación húmeda, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de granulación seca, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina.

En este aspecto del proceso de granulación húmeda de la invención, los inventores encontraron que cuando se usaba manitol de calidad para granulación húmeda, se producían comprimidos blandos y friables. Sin embargo, cuando se usaba manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda descrito aquí, se evitaba este problema.

- 5 En otra característica de la presente invención, los inventores encontraron que eran capaces de fabricar satisfactoriamente lotes de la composición preferida, usando manitol de calidad para compresión directa, mediante ambos procesos, de granulación húmeda y de compresión directa.

“El manitol de calidad para compresión directa”, por ejemplo Parateck™ M calidades del manitol provistas por Merck Chemicals Ltd., se puede producir mediante un proceso de deshidratación por aspersion que provoca la cristalización del manitol en microestructuras similares a agujas al mismo tiempo que se agrupa para formar una macroestructura granular. Adecuadamente, el tamaño de partícula promedio del manitol de calidad para compresión directa es entre aproximadamente 150 y 350 μm, por ejemplo entre 200 y 300 μm. Adecuadamente el manitol de calidad para compresión directa tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,45 a 0,50 g/ml. Los ejemplos de manitol de calidad para compresión directa preparado mediante deshidratación por aspersion incluyen

10 Parateck™ M200, Parateck™ M300, Pearlito™ SD200 o Mannogem™ EZ. En una realización de la invención el manitol es Parateck™ M200.

“El manitol de calidad para granulación húmeda” tiene generalmente una forma de partícula más granular que el manitol de calidad para compresión directa. Adecuadamente, el manitol de calidad para granulación húmeda tiene un tamaño de partícula promedio en el rango de aproximadamente 200 a 300 μm. Por ejemplo Pearlito™ 160 C

20 provisto por Roquette Freres S.A., comprende cristales cúbicos que tienen un diámetro medio de 160 micras.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que contiene compuesto (I) con manitol y celulosa microcristalina en la que se usa manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mediante un proceso de granulación húmeda que contiene compuesto (I) con manitol y celulosa microcristalina en la que se usa manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda.

25

Cuando la composición que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina se prepara por granulación húmeda, se usa particularmente manitol de calidad para compresión directa.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, un aglutinante y un lubricante.

30

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, un aglutinante y estearato de magnesio.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y un lubricante.

35

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y estearato de magnesio.

40

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene granulación húmeda del compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y un aglutinante.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en comprimidos que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que comprende:

45

(i) granulación húmeda del compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y un aglutinante;

(ii) mezcla de los gránulos resultantes con un lubricante; y

(iii) compresión de la mezcla del paso (ii) en forma de comprimidos.

En estas realizaciones se puede usar cualquier manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, aglutinante y lubricante descritos aquí. En una realización particular el manitol es manitol de calidad para compresión directa como Parateck M200.

50

En un aspecto la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica sólida, como un comprimido o una cápsula. En otro aspecto la composición farmacéutica está en forma de comprimido. Aún en otra característica de la invención la composición está en forma de un comprimido diseñado para liberación inmediata. Adecuadamente, el comprimido de liberación inmediata se desintegrará rápidamente luego de su administración según se describe precedentemente. Por ejemplo, típicamente representada por tiempos de disolución in vitro de aproximadamente 3 a 15 minutos y típicamente de 5 a 8 minutos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende mezclar el compuesto **(I)** y manitol y celulosa microcristalina y preparar la mezcla como una forma farmacéutica, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

En una realización del proceso, después de mezclar el compuesto **(I)** y manitol y celulosa microcristalina (y otros ingredientes opcionales según sean necesarios como un aglutinante y un desintegrante según se describió precedentemente) la mezcla se granula y se prepara como una forma farmacéutica adecuada. Los métodos de granulación adecuados son como el descrito precedentemente. Por ejemplo, la mezcla se puede granular en húmedo según se describe aquí. Cuando se usa un aglutinante en la composición, el aglutinante, como PVP, se puede incorporar en la mezcla antes de la granulación como un polvo seco. Alternativamente, el aglutinante se puede agregar como una solución o dispersión con el líquido de granulación húmeda. Después de la granulación, los gránulos se pueden secar y moler y, por ejemplo, comprimir en forma de comprimidos según se describió precedentemente. Adecuadamente, la composición se proporciona con un medio para proteger el compuesto **(I)** de la degradación por la luz según se describe más adelante. Por ejemplo, cuando la composición está en forma de un comprimido, el comprimido se provee de un recubrimiento de protección contra la luz, según se describe más adelante.

En consecuencia, otro aspecto de la invención estipula un proceso para la preparación de una composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con la invención, que comprende:

- (i) mezclar el compuesto **(I)** y manitol y celulosa microcristalina;
- (ii) granular la mezcla formada en el paso (i) para formar gránulos;
- (iii) moler opcionalmente los gránulos;
- (iv) mezclar los gránulos con un lubricante; y
- (v) comprimir los gránulos en forma de comprimido.

Se pueden incluir otros excipientes como un desintegrante y un aglutinante en la mezcla del paso (i) del proceso según se describe precedentemente y se ilustra en los ejemplos.

En una realización particular el paso de granulación (ii) es una granulación húmeda según se describe precedentemente. Cuando el paso de granulación (ii) es una granulación húmeda, los gránulos se secan adecuadamente antes de la molienda (si se lleva a cabo) y la subsiguiente compresión en forma de comprimidos.

En otra realización del proceso para la preparación de la composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata, el proceso comprende además el recubrimiento de los comprimidos del paso (v) con un recubrimiento de película.

El compuesto **(I)** existe en determinadas formas cristalinas. En un aspecto particular de la invención, el compuesto **(I)** existe en una forma cristalina, denominada forma 1 en la base de datos cristalográfica de Cambridge. [N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-3-sulfonamida (ZD4054 forma 1). Acta Cristalográfica, Sección E: Reportes de estructura en línea (2004), E60 (10), o1817-o1819].

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica como la definida precedentemente en la cual el compuesto **(I)** es una forma cristalina.

Aún en otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica como la definida antes que contiene el compuesto **(I)** sustancialmente como forma 1.

Sustancialmente como forma 1, quiere decir que hay más de 95% de forma 1 presente. En particular hay más de 96% de forma 1. Particularmente hay más de 97% de forma 1. En particular hay más de 98% de forma 1. Particularmente hay más de 99% de forma 1. En particular hay más de 99,5% de forma 1. Particularmente hay más de 99,8% de forma 1.

Según se mencionó precedentemente, cuando la composición está en forma de un comprimido, el comprimido está adecuadamente recubierto con una película. Encontramos que los núcleos de los comprimidos recubiertos con un recubrimiento de película sin pigmentar (blanca), a un nivel de 2,3% hasta aproximadamente 3,25% con respecto al peso del núcleo, presentaron degradación química del compuesto **(I)** luego de la exposición a la luz. Los núcleos de

los comprimidos recubiertos con un recubrimiento de película, que incluye pigmentos de óxido de hierro, a un nivel de 3,5% con respecto al peso del núcleo, no presentaron una degradación química significativa luego de la exposición a la luz. Los recubrimientos con menores niveles de recubrimiento de película que contiene pigmentos de óxido de hierro, pueden reducir la degradación por la luz del compuesto **(I)** en comparación con el uso de un recubrimiento de película que contiene dióxido de titanio. En una realización de la invención la composición está en forma de un comprimido recubierto con un recubrimiento, adecuadamente un recubrimiento de película, que contiene un óxido férrico. En esta realización el óxido férrico está presente adecuadamente entre aproximadamente 0,025 y 0,075% en peso del comprimido, por ejemplo en 0,05% en peso del comprimido. El recubrimiento de óxido férrico se puede aplicar usando por ejemplo un recubrimiento disponible en el mercado como las películas Opadry™ provistas por Colorcon Inc.

La formulación de compuesto **(I)** que comprende un recubrimiento de película pigmentado (en particular beige) cumple con los requisitos de una forma farmacéutica sólida en la última etapa del desarrollo farmacéutico en cuanto que la formulación es químicamente estable y los niveles de degradación inducida por la luz son bajos.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más colorantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene tres colorantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un pigmento de óxido de hierro. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene pigmentos de óxido de hierro. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro. Se dispone en el mercado de recubrimientos que contienen pigmentos de óxido de hierro, por ejemplo, Opadry Beige (Colorcon 03B27164), que se pueden aplicar al comprimido como una solución o suspensión acuosa.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un peso del recubrimiento entre, por ejemplo 1 y 10%, como entre 2 y 10% en peso del peso del núcleo del comprimido, por ejemplo entre 3 y 6% en peso del peso del núcleo del comprimido. En particular, el peso del recubrimiento es entre 3 y 4% en peso del peso del núcleo del comprimido. En otra realización el peso del recubrimiento es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2% en peso del peso del núcleo del comprimido.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más formadores de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película soluble en agua como hidroxipropil metil celulosa, por ejemplo, Hipromelosa 2910 (definida en la PhEur).

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más opacificadores. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un opacificador. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene dióxido de titanio.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más plastificantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un plastificante. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un plastificante de polietilenglicol, por ejemplo Macrogol 400 (definido en la PhEur).

El recubrimiento del comprimido se puede llevar a cabo usando métodos convencionales bien conocidos en el área, por ejemplo recubrimiento en paila. El recubrimiento de película se puede aplicar por pulverización de una suspensión acuosa de formador de película, opacificador, plastificante y colorantes sobre los núcleos de los comprimidos.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula **(I)** que es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula **(I)** que es un comprimido con un recubrimiento que contiene Hipromelosa 2910, dióxido de titanio, Macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a un comprimido que contiene un núcleo que contiene un compuesto de fórmula **(I)** con manitol y celulosa microcristalina y un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a un comprimido que contiene un núcleo que contiene un compuesto de fórmula **(I)** con manitol y celulosa microcristalina y un recubrimiento que contiene Hipromelosa 2910, dióxido de titanio, Macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

ES 2 377 426 T3

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 50 y 75% en peso de formador de película. En particular, contiene entre 60,5 y 64,5% en peso de formador de película.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 20 y 40% en peso de opacificador. En particular, contiene entre 27,5 y 31,5% en peso de opacificador.

- 5 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 5 y 20% en peso de plastificante. En particular, contiene entre 4,5 y 8,5% en peso de plastificante.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 0,5 y 10% en peso de colorante. En particular contiene entre 1 y 2% en peso de colorante.

En otro aspecto el recubrimiento contiene entre 0,025 y 0,075% en peso de pigmento(s) de óxido de hierro.

- 10 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 0,025 y 0,075% en peso de pigmento(s) de óxido de hierro y entre 0,8 y 1,2% en peso de dióxido de titanio. Por ejemplo un recubrimiento que contiene aproximadamente 0,05% de óxido de hierro y aproximadamente 1% en peso de dióxido de titanio, donde los pesos son en % en peso con respecto al peso del núcleo del comprimido al cual se aplica el recubrimiento.

- 15 En un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso del núcleo;
- manitol en una cantidad de 71,5 a 75,5% en peso del núcleo; y
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo;

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- 20
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso del recubrimiento;
 - óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso del recubrimiento; y
 - óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso del recubrimiento.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene compuesto de fórmula (I) y un recubrimiento que contiene:

- 25
- un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso;
 - dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso;
 - un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso;
- 30
- óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso; y
 - óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso; donde los pesos son en % en peso del recubrimiento.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene compuesto de fórmula (I) y manitol con celulosa microcristalina opcional y un recubrimiento que contiene:

- 35
- un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso;
 - dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso;
 - un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso;
- 40
- óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso; y
 - óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso; donde los pesos son en % en peso del recubrimiento.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- compuesto de fórmula **(I)** en una cantidad de 6,0 a 8,0% en peso del núcleo del comprimido;
- manitol en una cantidad de 72,0 a 75,0% en peso del núcleo del comprimido;
- 5 • celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo del comprimido;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido;
- PVP (por ejemplo Kollidon™ K30 o Plasdone™ K29/32) en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido; y
- 10 • un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso);

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene un pigmento de óxido de hierro y donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso del núcleo del comprimido.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- 15 • compuesto de fórmula **(I)** en una cantidad de 6,0 a 8,0% en peso del núcleo del comprimido;
- manitol en una cantidad de 72,0 a 75,0% en peso del núcleo del comprimido;
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo del comprimido;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido;
- 20 • PVP (adecuadamente Kollidon-K30 o Plasdone K29/32) en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido; y
- un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso);

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- 25 • un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso del recubrimiento;
- dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso del recubrimiento;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso del recubrimiento;
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso del recubrimiento;
- 30 • óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso del recubrimiento; y
- óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso del recubrimiento.

Adecuadamente, en esta realización el recubrimiento está presente en una cantidad de 2,5 a 5% en peso del núcleo del comprimido, por ejemplo aproximadamente de 3,5% en peso del núcleo del comprimido.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina para usar como un medicamento.

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

40 De acuerdo con otra característica de la presente invención, se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

5 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

15 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para inducir apoptosis en una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

20 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para inducir apoptosis en una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para inducir apoptosis en una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina a un animal de sangre caliente como un ser humano.

25 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, como un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

30 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen a una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

35 En otro aspecto de la invención se estipula un método para proveer un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen a una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

Mediante la expresión "agente de marcado vascular" se quiere dar a entender que el sitio de acción de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina sería más bien la vasculatura que el tumor.

40 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, como un agente antiangiogénico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como un agente antiangiogénico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

45 En otro aspecto de la invención se estipula un método para proveer un efecto antiangiogénico que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, como un inhibidor de las metástasis óseas y un inhibidor de la invasión en un animal de sangre caliente como un ser humano.

50 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como inhibidor de las metástasis óseas e inhibidor de la invasión en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para inhibir las metástasis óseas e inhibir la invasión, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

5 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, como un inhibidor de las metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como inhibidor de las metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10 En otro aspecto de la invención se estipula un método para inhibir las metástasis óseas, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

15 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la prevención de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

20 En otro aspecto de la invención se estipula un método para prevenir las metástasis óseas, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

25 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para el tratamiento de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

30 En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento de las metástasis óseas que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se estipula la inhibición, el tratamiento y/o la prevención de metástasis óseas, según se describe aquí, donde las metástasis óseas son resultado de cáncer de riñón, tiroides, pulmón, mama o próstata.

35 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

40 En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

45 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor en un animal de sangre caliente como un ser humano.

50 En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A en un animal de sangre caliente como un ser humano.

- 5 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

- 10 Cuando se hace referencia al cáncer, se refiere particularmente al cáncer de esófago, mieloma, hepatocelular, pancreático, de cuello de útero, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer pulmonar-carcinomas pulmonares no microcíticos (NSCLC, por sus siglas en inglés) y carcinomas pulmonares microcíticos (SCLC, por sus siglas en inglés) -, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma y leucemia. Más particularmente
- 15 se refiere a cáncer de próstata. Además, más particularmente se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere a cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer gástrico y/o cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere a cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario, cáncer de vejiga y/o cáncer gástrico. Además, más particularmente se refiere a cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario y/o cáncer de vejiga. Además, más particularmente se refiere a SCLC.
- 20 Además, más particularmente se refiere a NSCLC. Además, más particularmente se refiere a cáncer colorrectal. Además, más particularmente se refiere a cáncer de ovario. Además, más particularmente se refiere a cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere a cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cuello de útero y/o cáncer renal. Además se refiere a cáncer de endometrio, de hígado, de estómago, de tiroides, rectal y/o cerebral. En otro aspecto de la invención, el cáncer no es melanoma. En otra realización de la
- 25 invención, particularmente el cáncer es un estado metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis en los huesos. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer es un estado metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis cutáneas. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer es un estado metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis linfáticas. En otra realización de la invención, el cáncer no es un estado metastásico.
- 30 Se debe comprender que cuando el cáncer está en un estado metastásico, una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y/o celulosa microcristalina actúa tanto en el sitio del tumor primario como en las metástasis, mediante prevención, tratamiento e inhibición de las metástasis.

La composición de acuerdo con la invención se puede emplear sola para el tratamiento del cáncer. Como alternativa, la composición de acuerdo con la invención también se puede emplear combinada con otros agentes

35 contra el cáncer determinados para el tratamiento del cáncer, según se describe en WO2004/035057, WO2005/023264 y WO2006/056760. Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede ser útil combinada con docetaxel para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a hormonas, particularmente el cáncer de próstata resistente a hormonas metastásico, más particularmente el cáncer de próstata resistente a hormonas metastásico en pacientes sin síntomas de dolor o con síntomas leves de dolor.

- 40 En un aspecto de la invención, cuando se hace referencia al dolor, se trata del dolor asociado con niveles elevados de endotelina-1. En otro aspecto de la invención se trata de dolor asociado con la estimulación del receptor ET_A que resulta de situaciones en que ocurrió un descenso regulado de ET_B que produjo una estimulación anormal de ET_A y/o elevación de los niveles de endotelina-1. Particularmente se trata del dolor asociado con cáncer. Más particularmente se trata del dolor asociado con cáncer de próstata.
- 45 Además, se espera que una composición farmacéutica que contiene compuesto **(I)** con manitol y/o celulosa microcristalina sea útil en el tratamiento y o la profilaxis del dolor de diferentes orígenes y causas, incluidos tanto los estados de dolor agudos como crónicos. Son ejemplos el dolor causado por lesión tisular química, mecánica, por radiación (incluida la radiación solar), térmica (incluidas quemaduras), infecciosa o inflamatoria o cáncer, dolor posoperatorio, dolor posparto, dolor asociado con afecciones articulares (como artritis reumatoide y osteoartritis);
- 50 dolor asociado con afecciones dentales (como caries y gingivitis) fibromialgia y lumbalgia, dolor asociado con trastornos óseos (como osteoporosis, hipercalcemia de tumor maligno y enfermedad de Paget) y el dolor asociado con lesiones deportivas y esguinces.

Asimismo las afecciones neuropáticas dolorosas de origen central o periférico se podrían tratar o prevenir con una composición farmacéutica que contenga compuesto **(I)** con manitol y/o celulosa microcristalina. Los ejemplos de

55 estas afecciones dolorosas son el dolor asociado con neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuralgia posherpética (PHN, por sus siglas en inglés), dolor asociado con mono/poli neuropatía diabética, dolor asociado con lesión nerviosa, dolor asociado con lesión de la médula espinal, dolor central posterior a un accidente cerebrovascular, dolor asociado con esclerosis múltiple y dolor asociado con la enfermedad de Parkinson.

Otros estados dolorosos de origen visceral como dolor causado por úlcera, dismenorrea, endometriosis, síndrome del intestino irritable, dispepsia, etc. también podrían ser tratados o evitados con una composición farmacéutica que contenga compuesto (I) con manitol y celulosa microcristalina.

5 Otro aspecto de la invención es usar una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina para el tratamiento oral de estados dolorosos neuropáticos o centrales.

Se debe comprender que los usos y métodos de tratamiento descritos aquí pueden usar cualquiera de las composiciones que contienen compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina descritas aquí.

Parte experimental general

Materiales

Material	Farmacopea	Función	Ejemplo	Proveedor
Manitol	PhEur ¹ , USP-NF ² , JP ³	Relleno (compresión directa)	Parateck TM M200 EMPROVE®	Merck Chemicals Ltd. (Reino Unido)
		Relleno (granulación húmeda)	Pearlitol TM 160 C	Roquette Freres S.A. (Francia)
Celulosa, microcristalina	Ph Eur, USP-NF, JP	Relleno	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Irlanda)
Carbonato de magnesio, pesado	PhEur, USP-NF, JP	Relleno		L.M. Loveridge Ltd. (Reino Unido)
Fosfato de calcio dihidrato	USP-NF	Relleno	Calipharm D	Innophos (EE.UU.)
Povidona	PhEur, USP-NF, JP	Aglutinante	Plasdon TM K29/32	ISP Technologies, Inc. (EE.UU.)
Croscarmelosa sódica	PhEur, USP-NF, JP	Desintegrante	AcDiSol TM SD-711	FMC Biopolymer (Irlanda)
Crospovidona	PhEur, USP-NF	Desintegrante	Poliplasdon®	International Specialty Products (EE.UU.)
Estearato de magnesio	PhEur, USP-NF, JP	Lubricante	Estearato de magnesio NF No-Bovino HyQual®	Mallinckrodt Inc. (EE.UU.)
Hipromelosa	PhEur, USP-NF, JP	Formador de película	Opadry TM Beige ⁴	Colorcon Limited (Reino Unido)
Dióxido de titanio	PhEur, USP	Opacificador		
Óxido de hierro, negro (Fe ₃ O ₄ , magnetita, N° CAS 1317-61-9)		Pigmento		
Óxido de hierro, rojo (Fe ₂ O ₃ , hematita, N° CAS 1309-37-1)				
Óxido de hierro, amarillo (Fe(OH) ₃ , goetita, N° CAS 20344-49-4)				

Material	Farmacopea	Función	Ejemplo	Proveedor
Polietilenglicol	PhEur (Macrogols), USP-NF, JP (Macrogol)	Plastificante		

¹ PhEur: Farmacopea Europea 5ª edición (Dirección para la Calidad de Medicinas del Consejo de Europa) 2007.

² USP-NF: Farmacopea de los Estados Unidos 30 / Formulario Nacional 25 (Convención Farmacopea de los Estados Unidos) 2007.

³ JP: Farmacopea Japonesa 15ª edición, versión en inglés (Sociedad de la Farmacopea japonesa) 2006.

⁴ El recubrimiento de película puede ser provisto como un producto de marca concentrado (p. ej., Opadry, identificador del producto 03B27164) o una mezcla en polvo que requiere reconstitución en agua purificada, antes de la aplicación como una suspensión acuosa a los núcleos de los comprimidos.

Dureza

La prueba de dureza se llevó a cabo usando un Schleuniger Hardness Tester Modelo 6D o equivalente, de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea (Resistencia a la ruptura de los comprimidos), excepto que la cantidad de comprimidos ensayados fue la especificada en la tabla. La dureza de cada comprimido se midió junto con su diámetro. La "dureza" promedio se informa en kiloponds (kp).

Tiempo de desintegración

El tiempo de desintegración se midió de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea, sin un disco y usando agua como medio. El tiempo de desintegración se informa en minutos (min).

10 Valoración del compuesto (I) e impurezas

El compuesto (I), la formil hidrazida del compuesto (I) y el contenido de impurezas totales se determinaron usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución, HPLC. Se inyectaron 10 µL de muestra en una fase móvil que contenía agua/acetronitrilo/ácido fórmico en las relaciones 900:100:2 (Eluyente A) / 400:600:2 (Eluyente B), según se define mediante el programa de gradiente de la Tabla 1 siguiente.

15 La solución para la determinación de impurezas se prepara mediante extracción de un peso conocido de tabletas molidas a polvo fino usando acetronitrilo:agua 1:1 como solvente de extracción, seguida de filtración a través de un filtro de PTFE de 0,45 micras, de modo que la concentración de destino del compuesto (I) en la solución de prueba sea de 0,25 mg/mL.

Tabla 1 Programa de gradiente - Valoración del compuesto (I) e impurezas

Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	100	0
	50	0	100
	51	100	0
	60	100	0

20

La fase móvil comienza como 100% de eluyente A al tiempo cero, después la composición se modifica aumentando gradualmente la proporción de eluyente B y linealmente de modo que después de 50 minutos la fase móvil comprenda 100% de eluyente B. Esta composición se mantiene durante 1 minuto, después revierte a 100% de eluyente A para volver a equilibrar la columna.

25 La separación de las impurezas se llevó a cabo usando una columna de 15 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno empacada con fase estacionaria Waters Symmetry C8 con un tamaño de partícula de 3,5 µm. La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL/minuto, la temperatura se controló a 25 °C y la concentración de impurezas se determinó por comparación de la absorbancia a 254 nm, medida usando un detector UV de longitud de onda variable, con la de un estándar de referencia de compuesto (I) externo.

30

Disolución

Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) usando el aparato 2 con 900 mL de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M a pH 7,8 como medio de disolución y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 45 minutos, se retiraron 10 ml de medio de disolución y se filtraron a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm, desechando los 2 primeros mL del filtrado. La cantidad de compuesto **(I)** en solución se midió usando un procedimiento de HPLC similar al descrito antes, excepto que el método se llevó a cabo en condiciones isocráticas usando como fase móvil agua:acetonitrilo:ácido ortofosfórico en la relación 700:300:2. El volumen de muestra fue de 50 µL, la fase estacionaria fue Jones Chromatography Genesis C18, la velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,5 mL/minuto, la temperatura se controló a 40 °C y la longitud de onda de medición fue de 224 nm.

Friabilidad

Se pesaron con exactitud veinte comprimidos y se colocaron en un tambor rotatorio (Copley TA-10 o equivalente). El tambor se hizo rotar 100 veces y se retiraron los comprimidos. Se retiró el polvo suelto de los comprimidos y los comprimidos se volvieron a pesar. La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como un porcentaje de la masa inicial.

Parte experimental y resultados

En los resultados y tablas siguientes donde dice "ND", se debe entender que se hace referencia a un valor más bajo que los límites de detección de los métodos utilizados.

Ejemplo 1**20 Estudio de degradación forzada del compuesto (I)**

Se investigó en un estudio de degradación forzada la estabilidad de la sustancia farmacéutica del compuesto **(I)** a una concentración inicial de 0,5 mg/mL en solución en soluciones amortiguadoras acuosas, en la oscuridad a temperatura ambiente y a temperatura elevada durante un período de 24 horas, como se muestra en la tabla 2, y expuesta a la luz a temperatura ambiente (TA) durante un período de 2 horas, como se muestra en la tabla 3. Los resultados se resumen en las tablas 2 y 3. "ND" en las tablas 2 y 3 se refiere a "no se determinó".

Tabla 2 Estudio de degradación forzada del compuesto (I) (soluciones de 0,5 mg/mL) (soluciones protegidas de la luz)

	pH 1,2		pH 3,0		pH 7,2		pH 11,0	
	TA	37 °C	TA	37 °C	TA	37 °C	TA	37 °C
Compuesto (I) , % p/p (inicial / 24 horas)	97,57 / 23,04	96,69 / 0,89	99,45 / 84,70	99,43 / 96,56	99,14 / 99,45	98,73 / 99,17	98,68 / 94,21	99,17 / 94,50
Formil hidrazida del compuesto (I) , % p/p (inicial / 24 horas)	1,99 / 59,83	1,58 / 32,16	ND / 1,66	ND / 3,09	ND / ND	ND / ND	0,07 / 1,35	ND / 4,16
Hidrazida del compuesto (I) , % p/p (inicial / 24 horas)	ND / 13,87	ND / 47,34	ND / <0,05	ND / ND	ND / <0,05	ND / <0,05	ND / ND	ND / <0,05

Tabla 3 Estudio de degradación forzada del compuesto (I) (soluciones expuestas a la luz a temperatura ambiente)

	pH 1,2	pH 3,0	pH 7,2	pH 11,0
Compuesto (I), % p/p (inicial / 24 horas)	98,82 / 82,33	99,39 / 95,76	98,78 / 97,04	99,91 / 98,66
Formil hidrazida del compuesto (I), % p/p (inicial / 24 horas)	1,39 / 16,35	0,05 / 0,30	ND / ND	<0,05 / 0,15
Hidrazida del compuesto (I), % p/p (inicial / 24 horas)	ND / 0,32	ND / ND	ND / ND	ND / ND

5 Ejemplo 2

Estudio de estabilidad para comprimidos a base de lactosa

Se fabricaron comprimidos de compuesto (I) a base de lactosa usando procesos de granulación húmeda, compresión y recubrimiento con película, utilizando las formulaciones que se muestran en la tabla 4. Los ingredientes en polvo (distintos del aglutinante y el lubricante) se cargaron en una mezcladora adecuada y se mezclaron para producir una distribución uniforme de la sustancia farmacéutica (compuesto (I)). Se preparó una solución acuosa de aglutinante (povidona) y se agregó a los polvos con mezclado adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz (tamaño de malla 9 mm) y los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado (menos de 2% en peso). Se agregó el lubricante a los gránulos secos, los que después se pasaron a través un tamiz adecuado (tamaño de malla 1,4 mm) antes del mezclado. Los gránulos mezclados se comprimieron en forma de núcleos de comprimidos usando un equipo para compresión (se usó una prensa rotatoria para obtener comprimidos de la dureza, desintegración y aspecto necesarios). Los núcleos comprimidos se recubrieron después con una suspensión acuosa de componentes de recubrimiento de película utilizando un equipo para recubrimiento de tambor perforado (por ejemplo un equipo para recubrimiento O'Hara).

20 Tabla 4 Comprimido de principio activo (10 mg, lactosa monohidrato como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,0	4,00	Sustancia farmacéutica
Lactosa monohidrato	222,5	89,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	10,0	4,00	Desintegrante
Povidona K29/32	5,0	2,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,5	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	250,0		
Recubrimiento del comprimido		% del peso del recubrimiento	
Hipromelosa 606	3,75	65,22	Formador de película
Polietilenglicol 300	0,75	13,04	Plastificante
Dióxido de titanio	1,25	21,74	Opacificador
		% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	5,75	2,30	

A estos comprimidos se les realizó la valoración del compuesto **(I)** e impurezas inmediatamente después de la preparación y después de períodos de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa (HR), como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5 Resumen de los datos de estabilidad - comprimidos de lactosa

	Inicial	25 °C/60% de HR (36 meses)	40 °C/75% de HR (12 meses)	50 °C (6 meses)	Luz (10 días)	
Compr. 10 mg (tabla 4)	Compuesto (I) 9,8	9,9	9,8	9,9	9,9	
	Formil hidrazida del compuesto (I) (%)	<0,05	0,13	0,19	0,09	<0,05
	Impurezas totales (%)	<0,05	0,13	0,19	0,09	0,38

5

Ejemplo 3

Estudio de compatibilidad de excipientes

Se evaluaron los materiales posibles de conformidad con la matriz del diseño experimental que se muestra en la tabla 6.

10 **Tabla 6 Matriz del diseño experimental**

Exp	Relleno (A)	Desintegrante (B)	Aglutinante (C)
1	Carbonato de magnesio, pesado	Crospovidona	HPMC
2	Carbonato de magnesio, pesado	Croscarmelosa sódica	Povidona
3	Fosfato de calcio dihidrato	Crospovidona	HPMC
4	Fosfato de calcio dihidrato	Croscarmelosa sódica	Povidona
5	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	HPMC
6	Celulosa microcristalina	Crospovidona	Povidona
7	Manitol (compresión directa)	Croscarmelosa sódica	HPMC
8	Manitol (compresión directa)	Crospovidona	Povidona

Para cada experimento, se utilizó la formulación siguiente:

Tabla 7 Composición del comprimido utilizado en el estudio de compatibilidad de excipientes

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Compuesto (I)	10,00	6,67	Sustancia farmacéutica
(Consulte tabla 6)	129,50	86,33	Relleno
(Consulte tabla 6)	6,00	4,00	Desintegrante
(Consulte tabla 6)	3,00	2,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,50	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,00		

15 Los núcleos de los comprimidos para este estudio se fabricaron usando procesos de granulación húmeda y compresión, utilizando un método de granulación húmeda análogo al descrito en el ejemplo 2. A estos núcleos de

los comprimidos se les realizó la valoración del compuesto (I) e impurezas y se ensayó la disolución, inmediatamente después de la preparación y después de períodos de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa (HR), como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8 Resumen de los resultados del estudio de compatibilidad de excipientes

Ej.		Inicial	70 °C		70 °C / 80% de HR		Luz
			7 días	14 días	7 días	14 días	
1	Disolución (%)	100,99	98,10	94,01	91,80	90,00	98,10
	Impurezas totales (%)	0,215	2,877	3,798	3,580	5,030	3,174
2	Disolución (%)	89,58	94,57	83,00	22,82	20,36	94,57
	Impurezas totales (%)	0,227	2,639	3,522	2,028	3,362	2,996
3	Disolución (%)	54,64	54,43	52,70	70,45	50,81	54,43
	Impurezas totales (%)	0,107	0,499	0,761	0,261	0,328	2,172
4	Disolución (%)	66,38	58,41	65,45	51,88	46,54	58,41
	Impurezas totales (%)	0,096	0,426	0,543	0,165	0,320	2,693
5	Disolución (%)	96,54	94,79	98,30	94,86	96,47	94,79
	Impurezas totales (%)	0,078	0,187	0,238	0,115	0,139	1,731
6	Disolución (%)	98,79	96,21	98,77	96,29	98,05	96,21
	Impurezas totales (%)	0,077	0,097	0,134	0,163	0,206	1,904
7	Disolución (%)	94,97	94,61	94,81	69,23	68,48	94,61
	Impurezas totales (%)	0,141	0,113	0,143	0,121	0,120	1,145
8	Disolución (%)	96,79	101,79	100,06	98,66	99,58	101,79
	Impurezas totales (%)	0,078	0,078	0,099	0,168	0,201	1,246

NB: La tabla indica la disolución (% liberación) medida a los 45 min.

5

Ejemplo 4

Formulaciones de manitol/celulosa microcristalina

Se investigaron núcleos de comprimidos de placebo que contenían (i) manitol y (ii) manitol y celulosa microcristalina con respecto a su fuerza de tensión y al tiempo de desintegración.

10 Ejemplo 4i: Núcleos de comprimidos de placebo fabricados usando manitol como relleno

Tabla 9 Formulación de comprimido de placebo (manitol como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Manitol	266,63	91,0	Relleno
Croscarmelosa sódica	11,72	4,0	Desintegrante
Povidona K29/32	11,72	4,0	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,93	1,0	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	293		

La formulación descrita en el ejemplo 4i se preparó mediante un proceso de granulación húmeda y compresión, usando un método análogo al descrito en el ejemplo 2, excepto que el aglutinante se agregó como un polvo en la etapa de mezcla seca y se usó agua como medio de granulación en la etapa de mezcla húmeda.

Ejemplo 4ii: Núcleos de comprimidos de placebo fabricados usando manitol y celulosa microcristalina como relleno

5 Tabla 10 Comprimido de placebo (manitol/celulosa microcristalina como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Manitol	120,12	45,5	Relleno
Celulosa microcristalina	120,12	45,5	Relleno
Croscarmelosa sódica	10,56	4,0	Desintegrante
Povidona K29/32	10,56	4,0	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,64	1,0	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	264,00		

La formulación descrita en el ejemplo 4ii se preparó mediante procesos de granulación húmeda y compresión análogos a los descritos en el ejemplo 2, excepto que el aglutinante se agregó como un polvo en la etapa de mezcla seca y se usó agua como medio de granulación en la etapa de mezcla húmeda.

- 10 Se ensayaron la dureza y el tiempo de desintegración de los núcleos de los comprimidos de los ejemplos 4i y 4ii inmediatamente después de la fabricación y después de 4 semanas de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y HR, como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11 Resumen de los datos de estabilidad para los comprimidos de placebo del ejemplo i (comprimido descrito en la tabla 9) y el ejemplo ii (comprimido descrito en la tabla 10)

	Dureza (kp)				Tiempo de desintegración (min)				
	Inicial	25 °C/ 60% de HR	40 °C/ 75% de HR		Inicial	25 °C/ 60% de HR	40 °C/ 75% de HR		
Ejemplo 4i (media de 10 comprimidos)	7,056	8,484	17,16		1,76	2,18	6,25		
Ejemplo 4ii (media de 10 comprimidos)	8,005	7,750	6,954		0,63	0,68	0,79		

15

Ejemplo 5

Formulación

La formulación de un comprimido de 10 mg se muestra en la tabla 12.

Tabla 12 Comprimido de principio activo (10 mg, manitol/celulosa microcristalina como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	110,750	73,83	Relleno
Celulosa microcristalina	18,750	12,50	Relleno

Croscarmelosa sódica	4,500	3,00	Desintegrante
Povidona K29/32	4,500	3,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,000		
Recubrimiento comprimido	del	% del peso del recubrimiento	del
Hipromelosa 2910	3,281	62,50	Formador de película
Dióxido de titanio	1,563	29,77	Opacificador
Polietilenglicol 400	0,328	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo	0,059	1,12	Colorante
Óxido de hierro rojo	0,014	0,27	Colorante
Óxido de hierro negro	0,004	0,08	Colorante
		% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	5,250	3,50	

Los comprimidos se pueden preparar usando, por ejemplo, el proceso de granulación húmeda siguiente:

Se mezclan juntos compuesto **(I)** (1,334 kg), manitol (Parteck™ M200, Merck, 14,76 kg), celulosa microcristalina (Avicel™ PH101, FMC, 2,5 kg), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™, FMC, 600 g) y polivinilpirrolidinona (Plasdone™ K29/32, ISP, 600 g) en una mezcladora de alto cizallamiento Vector GMX75. Se pulveriza agua (4,5 kg, velocidad de agregado de 1,2 kg/minuto) en la mezcla y la mezcla se granula durante aproximadamente 5 minutos. Los gránulos se secan en una secadora de lecho fluido O'Hara 30/60 (temperatura de entrada del aire 70 °C, velocidad de flujo del aire suficiente para fluidizar el lecho de gránulos) hasta un contenido de humedad < 2% p/p y los gránulos se secan y se muelen usando un molino Quadro Co 194 (malla del tamiz 0,062 pulgadas (1,6 mm), 400 rpm).

Cuatro de las porciones anteriores se combinan y se agregan 800 g de estearato de magnesio. El lote de 80 kg se transfiere a una mezcladora Pharmatech BV400 y se mezcla. Después la mezcla se comprime en forma de comprimidos (peso de compresión 150 mg, planos, redondos, biconvexos de 7 mm de diámetro) usando una prensa para comprimidos IMA Kilian Synthesis 500 (80 000 comprimidos por hora, fuerza de compresión 7,5 kN). Después los comprimidos se recubren usando un equipo para recubrimiento Manesty Premier 200 con Opadry Beige (Colorcon 03B27164, solución acuosa 315 g/kg). La solución de recubrimiento total aplicada es equivalente a 35 g/kg de Opadry por masa de los núcleos de los comprimidos.

Los comprimidos también se pueden preparar usando PVP acuoso como líquido de granulación en vez de agua en el proceso descrito antes.

20 La formulación de un comprimido de 15 mg se muestra en la tabla 12A.

Tabla 12A

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	15,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	166,125	73,83	Relleno
Celulosa microcristalina	28,125	12,50	Relleno
Croscarmelosa sódica	6,750	3,00	Desintegrante

Povidona K29/32	6,750	3,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,250	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	225,000		
Recubrimiento del comprimido		% del peso del recubrimiento	
Hipromelosa 2910	4,922	62,50	Formador de película
Dióxido de titanio	2,345	29,77	Opacificador
Polietilenglicol 400	0,492	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo	0,089	1,12	Colorante
Óxido de hierro rojo	0,022	0,27	Colorante
Óxido de hierro negro	0,006	0,08	Colorante
		% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	7,876	3,50	

Los comprimidos de 15 mg se pueden preparar usando un método análogo al descrito para la preparación de comprimidos de 10 mg que se muestra en la tabla 12.

5 Se llevó a cabo un estudio de estabilidad en lotes de comprimidos de 10 mg recubiertos con película beige preparados como se describe en la tabla 12 y los resultados se resumen en la tabla 13.

Tabla 13 Resumen de datos de estabilidad para las formulaciones de manitol/celulosa microcristalina

	Inicial	25 °C/ 60% de HR (12 meses)	40 °C/ 75% de HR (12 meses)	50 °C/ (6 meses)	50 °C (10 días)	Luz (10 días)
Compr. 10 mg (tabla 12)	Compuesto (I)	9,5	9,6	9,8	9,5	9,8
	Formil hidrazida del compuesto (I) (%)	<0,05	ND	0,10	<0,05	<0,05
	Impurezas totales (%)	<0,05	ND	0,10	<0,05	<0,05
	Disolución (% de liberación después de 45 minutos)	101	94	93	97	101
	Dureza (media de 15 comprimidos, kp)	15,53	14,13	16,37	N/A	N/A
	Tiempo de desintegración (min)	7,58	6,85	8,85	N/A	N/A

Ejemplo 6

Comparación de las calidades de manitol

10 Se dispone de dos calidades de manitol para usar como excipiente farmacéutico en la fabricación de comprimidos: calidad para granulación húmeda, por ejemplo Pearlitol® C provisto por Roquette Freres S.A., y calidad para compresión directa, como Parteck M™ provisto por Merck Chemicals Ltd. Se procesaron tres lotes de núcleos de

comprimidos, como se describe en la tabla 12, usando la calidad de manitol y el proceso de fabricación indicados en la tabla 14.

Tabla 14 Lotes fabricados en la comparación de calidades de manitol

	Calidad del manitol	Proceso de fabricación
Lote 1	Granulación húmeda	Granulación húmeda
Lote 2	Compresión directa	Granulación húmeda
Lote 3	Compresión directa	Compresión directa

- 5 Los comprimidos de compresión directa se fabricaron usando un proceso de compresión directa. El compuesto **(I)** y el manitol se tamizaron juntos en un recipiente y después se mezclaron juntos en una mezcladora planetaria durante 10 minutos. Se agregaron al recipiente el manitol, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y la povidona K29/32 remanentes y se mezcló durante otros 10 minutos. Después se agregó el estearato de magnesio a través del tamiz y se mezcló durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió después en forma de núcleos de comprimidos, usando una fuerza de compresión de destino de 5,0 kN.
- 10

Los comprimidos preparados usando granulación húmeda se elaboraron usando un método análogo al descrito en el ejemplo 2.

- Se determinaron las características físicas de los tres lotes de los núcleos de comprimidos y se midió la disolución usando el procedimiento descrito previamente, excepto que el medio de disolución de pH 1,4 fue 500 mL de cloruro de sodio/solución amortiguadora de ácido clorhídrico (0,1 M) y la velocidad de agitación fue de 75 rpm. Los resultados se resumen en la tabla 15.
- 15

Tabla 15 Características físicas de los lotes en la comparación de las calidades del manitol

	Dureza (kp)	Espesor (mm)	Disolución (% de liberación después de 45 minutos)	Friabilidad (%)
Lote 1	2,96	3,77	N/A	0,30
Lote 2	5,40	3,95	89,7	0,03
Lote 3	8,89	3,92	87,3	0,03

Ejemplo 7

- 20 Formulaciones de manitol/celulosa microcristalina que contienen compuesto **(I)**

Se fabricaron dos lotes experimentales que contenían compuesto **(I)** y estearato de magnesio en las mismas proporciones que en la formulación final (tabla 12), con un mayor contenido de aglutinante y desintegrante (entre 3% y 5%), sin celulosa microcristalina (tabla 16) y con mayor contenido de celulosa microcristalina entre 12,5% y 25% (tabla 17). Se ensayó la dureza de los núcleos de los comprimidos resultantes inmediatamente después de la fabricación y después de 16 meses a 25 °C / 65% de HR (tabla 18).

25

Tabla 16 Formulación de compuesto **(I) con manitol como relleno**

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	123,5	82,33	Relleno
Croscarmelosa sódica	7,500	5,00	Desintegrante
Povidona K29/32	7,500	5,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante

Peso del comprimido con núcleo	150,000
--------------------------------	---------

Tabla 17 Formulación de compuesto (I) con manitol y celulosa microcristalina mezclados como relleno

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	86,000	57,33	Relleno
Celulosa microcristalina	37,500	25,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	7,500	5,00	Desintegrante
Povidona K29/32	7,500	5,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,000		

Tabla 18 Datos de dureza (kP)

	Tiempo de fabricación	65 semanas de almacenamiento (temperatura ambiente)
Formulación de manitol (tabla 16)	11,6	7,43
Formulación de manitol/celulosa microcristalina (tabla 17)	9,8	7,52

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida (zibotentán) con manitol y celulosa microcristalina.
2. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 1 donde el manitol está presente en una cantidad de 65 a 75% en peso y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 10 a 15% en peso.
3. La composición farmacéutica como la que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2 que contiene además uno o más aglutinantes.
4. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 3 donde el aglutinante es povidona.
5. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 3 o la reivindicación 4 donde el aglutinante está presente en una cantidad de 1 a 5% en peso.
6. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85 que contiene además uno o más desintegrantes.
7. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 6 donde el desintegrante es croscarmelosa sódica.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7 donde el desintegrante está presente en una cantidad de 1 a 5% en peso.
9. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que contiene además uno o más lubricantes.
10. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida está presente en una cantidad de 2 a 20% en peso.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene:
 - *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
 - manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso;
 - celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
 - croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
 - povidona en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso; y
 - estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0 % en peso.
12. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende además un recubrimiento que contiene un pigmento de óxido de hierro.
13. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 12 donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso de la composición a la cual se aplica el recubrimiento.
14. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la composición es un comprimido.
15. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 14 donde el comprimido es un comprimido de liberación inmediata.
16. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para utilizar como un medicamento.
17. Una composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de vejiga y cáncer gástrico.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde el cáncer es cáncer de próstata.
20. Una composición farmacéutica, como la que se reivindica en las reivindicaciones 1 a 15, preparada por granulación húmeda.
21. Una composición farmacéutica preparada por granulación húmeda como la que se reivindica en la
5 reivindicación 20, donde se emplea manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda.