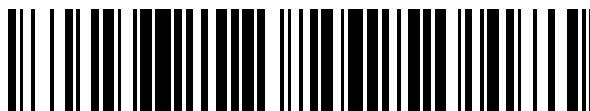


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 134**

51 Int. Cl.:
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09782127 .6**
96 Fecha de presentación: **24.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2320902**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende Lapatinib**

30 Prioridad:
25.08.2008 EP 08014984

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.04.2012

73 Titular/es:
**Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89070 Ulm, DE**

72 Inventor/es:
**RIMKUS, Katrin;
MUSKULUS, Frank;
BRUECK, Sandra y
PÄTZ, Jana**

74 Agente/Representante:
López Bravo, Joaquín Ramón

ES 2 378 134 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 farmacéutica que comprende Lapatinib.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina como ingrediente farmacéutico activo, y a un procedimiento de preparación de dicha composición.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina (INN: Lapatinib) es un inhibidor de la tirosina quinasa, que inhibe, de manera dual, los receptores de factor de crecimiento ErbB1 (receptor de factor de crecimiento epidérmico, EGFR) y ErbB2 (HER2). Lapatinib es un miembro de la clase 4-anilinoquinazolina de inhibidores de quinasas, que se ha demostrado que se unen al sitio de unión del ATP de las proteínas quinasas y compiten con el sustrato de ATP. Esto bloquea la fosforilación y la activación del receptor, previniendo subsiguientes eventos de señalización aguas abajo.

15 Lapatinib, en combinación con Capecitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobre-expresan ErbB2 (HER2) y que han recibido una terapia previa, que incluía trastuzumab.

Lapatinib y sus efectos farmacéuticos sobre trastornos, tales como cáncer, se describen en el documento WO 1999/035146. Además, los usos médicos de Lapatinib y sus sales son, entre otras cosas, conocidos a partir de los documentos WO 2005/120504, WO 2006/002422 y WO 2006/066267.

20 El documento WO 1999/035146 divulga un procedimiento de preparación de Lapatinib. Según este y otros procedimientos de fabricación conocidos, el Lapatinib se obtiene como un sólido. Una de las formas de Lapatinib es su sal de ditosilato cristalina, tal como se describe en el documento WO 2002/002552.

Las formulaciones farmacéuticas convencionales de Lapatinib, para su administración oral, se divulgan en el documento WO 2006/113649.

25 Típicamente, el Lapatinib es administrado a una dosis de 1.250 mg, una vez al día. Los comprimidos, que comprenden 250 mg de Lapatinib (como monohidrato de sal de ditosilato), se comercializan bajo la marca Tyverb[®] (por Glaxo Smith Kline). De esta manera, la dosis requerida está comprendida por 5 comprimidos Tyverb[®] que tienen que ser administrados, por vía oral, una vez al día. Esta situación es insatisfactoria e inconveniente para el paciente, especialmente debido a que los medicamentos de los pacientes de cáncer consisten, normalmente, en un régimen de múltiples medicamentos, que exige la administración de un gran número de comprimidos o cápsulas, cuando sea necesario, junto con una terapia intravenosa.

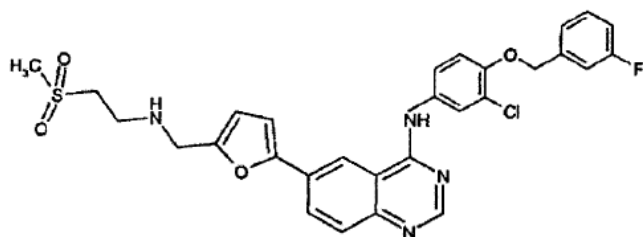
30 Además, estos pacientes sufren, frecuentemente, de náuseas y lesiones de la mucosa oral. Por lo tanto, la aplicación de medicamentos, por vía oral, puede verse afectada por ataques de vómitos y problemas para tragar. De esta manera, sería conveniente facilitar la administración de la medicación diaria por parte de los pacientes de cáncer.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación alternativa mejorada que sea conveniente administrar y que contiene la totalidad de la medicación diaria de Lapatinib en una dosis unitaria.

35 De esta manera, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que una dosis unitaria de la composición contiene de 1.200 a 1.300 mg del ingrediente farmacéutico activo, calculado como base libre.

Descripción de la invención

40 N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina (INN: Lapatinib) tiene la estructura química siguiente:



45

El Lapatinib puede ser sintetizado fácilmente usando técnicas bien conocidas en la materia. Las síntesis de Lapatinib se divulgan, por ejemplo, en el documento WO 1999/035146.

Las formas de sal de ditosilato de Lapatinib, así como los procedimientos para su fabricación, se divulgan en el documento WO 2002/002552.

- 5 La expresión "ingrediente farmacéutico activo" (IFA) se refiere a Lapatinib y a sus sales farmacéuticamente aceptables. El IFA puede estar presente en cualquier forma polimórfica, incluyendo solvatos e hidratos. La forma ditosilato de Lapatinib monohidrato es especialmente preferente.

El ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad del 10 al 70% en peso, en base al peso total de la composición.

- 10 Se consiguen propiedades ventajosas con respecto a la solubilidad, homogeneidad, estabilidad, fluidez, compresibilidad y la prevención de las tendencias de segregación si el ingrediente farmacéutico activo usado en la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 30 μm , preferentemente de 1 a 20 μm , más preferentemente de 1 a 15 μm . En una realización, el ingrediente farmacéutico activo tiene un área superficial específica de 5 a 10 m^2/g . Esta última se mide según el procedimiento de adsorción de gases (procedimiento BET), y la distribución de tamaños de partícula se determina mediante una dispersión láser realizada en el IFA dispersado en un medio de suspensión.
- 15 El intervalo de tamaños de partícula anterior y/o el intervalo de áreas superficiales específicas anterior son también ventajosos con respecto a una rápida disolución de una composición farmacéutica que contiene una alta carga de fármaco superior al 60% en peso.

- 20 Debido a que el ingrediente farmacéutico activo, tal como se obtiene del procedimiento de fabricación, puede presentar variaciones en su tamaño de partícula, podría tener que ser molido o triturado para obtener el tamaño medio de partícula deseado. Los presentes inventores han encontrado problemas con la trituración de ditosilato de Lapatinib monohidrato, debido a su forma de aguja alargada. Se encontró que estos problemas pueden ser superados, por ejemplo, mediante la adición de uno o más excipientes al procedimiento de molido o de trituración.

- 25 Una densidad aparente de la composición farmacéutica en el intervalo del 0,3 al 0,9 g/ml, preferentemente del 0,4 al 0,8 g/ml, es ventajosa.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la invención tiene un índice de Hausner en el intervalo de 1,05 a 1,65, más preferentemente, de 1,1 a 1,5. El índice de Hausner es la relación entre la densidad aparente y la densidad compactada.

- 30 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, agentes aglutinantes, lubricantes, potenciadores de flujo, agentes antiadherentes, agentes de desintegración, agentes efervescentes, agente potenciador de viscosidad y solubilizantes. Como excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden usarse excipientes convencionales conocidos por las personas con conocimientos en la materia. Véase, por ejemplo "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por HP Fiedler, 4^a Edición, Editorial Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU., y Farmaceutical Press, Londres.
- 35

Los ejemplos preferentes de cargas son lactosa, manitol, sorbitol o celulosa microcristalina. La carga está presente, de manera adecuada, en una cantidad del 0 al 80% en peso, preferentemente del 10 al 50% en peso del peso total de la composición.

- 40 El agente aglutinante puede ser, por ejemplo, celulosa microcristalina (MCC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Preferentemente, el agente aglutinante está presente en una cantidad del 1 al 25% en peso, más preferentemente, del 5 al 15% en peso del peso total de la composición.

- 45 El lubricante puede ser, por ejemplo, un estearato (por ejemplo, estearato de zinc, estearato de metal alcalino térreo o estearil fumarato sódico), talco, politetrafluoroetileno, benzoato de sodio, polietilenglicol 8000, oleato de sodio, ácido succínico, ácido adípico o ácido fumárico. El lubricante está presente, de manera adecuada, en una cantidad del 0,1 al 2% en peso, preferentemente de aproximadamente el 1% en peso del peso total de la composición.

Los agentes de desintegración preferentes son croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón sódico o polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). El agente de desintegración está presente, de manera adecuada, en una cantidad del 0,1 al 20% en peso, más preferentemente, aproximadamente del 0,5 al 7% en peso del peso total de la composición.

- 50 El potenciador de flujo puede ser, por ejemplo dióxido de silicio coloidal. Preferentemente, el potenciador de flujo está presente en una cantidad del 0,5 al 8% en peso, más preferentemente, del 0,5 al 3% en peso del peso total de la composición.

El agente antiadherente es, por ejemplo, talco, y puede estar presente en cantidades del 1 al 5% en peso, más preferentemente, en una cantidad del 1,5 al 3% en peso del peso total de la composición.

5 El complejo efervescente en formulaciones efervescentes, por ejemplo, comprimidos efervescentes, consisten, más frecuentemente, en una fuente de ácido soluble y una fuente de carbonato para producir gas dióxido de carbono, actuando este último como desintegrante. La acidez necesaria para la reacción efervescente puede ser derivada a partir de ácidos alimenticios, anhídridos ácidos y sales ácidas. El ácido alimenticio puede ser, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico o ácido succínico. El anhídrido ácido puede ser anhídrido succínico o anhídrido cítrico. Las sales ácidas son, por ejemplo, dihidrógeno fosfato de sodio (fosfato monosódico), pirofosfato disódico de dihidrógeno (pirofosfato ácido de sodio), sales de ácido cítrico (sodio dihidrógeno citrato y disodio hidrógeno citrato), sulfito ácido de sodio (bisulfito de sodio). Las fuentes de carbonato adecuadas son, por ejemplo, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, sesquicarbonato de sodio (mezcla de las mismas cantidades molares de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio), carbonato de glicina, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de calcio.

15 Como alternativa, la efervescencia puede ser inducida mediante la formación de otros gases, tales como oxígeno, por ejemplo, liberado a partir de perborato de sodio o a partir de una combinación de, por ejemplo un compuesto de peroxígeno que proporciona oxígeno activo en un mezcla con agua (por ejemplo, perborato de sodio monohidrato o percarbonato de sodio) y un compuesto de cloro que libera hipoclorito en contacto con el agua (por ejemplo, dicloroisocianurato de sodio o hipoclorito de calcio).

Un complejo efervescente, que consiste en ácido cítrico y bicarbonato de sodio, es especialmente preferente.

20 Los agentes potenciadores de viscosidad adecuados son, por ejemplo, azúcares, tales como sacarosa alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, polisacáridos (por ejemplo, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, agar agar, goma guar, tragacanto, alginatos), proteínas (por ejemplo, gelatina), polímeros sintéticos, tales como derivados de polivinilo, polímeros de carboxivinilo, sustancias formadoras de gel, no poliméricas, (por ejemplo, dióxido de silicio) o glicerina.

25 Puede conseguirse una mejora de la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, mediante la adición de agentes/compuestos formadores de complejos (por ejemplo, benzoato de sodio, salicilato de sodio o ciclodextrinas), la alternancia de propiedades solventes (por ejemplo, añadiendo PVP o polietilenglicoles) o la adición de solubilizantes que forman micelas de tensoactivo (por ejemplo, tensoactivos).

30 Los solubilizantes adecuados son, por ejemplo, tensoactivos, tales como éteres de alcohol de polioxietileno (por ejemplo, Bri[®]), polisorbatos (por ejemplo, Tween[®]) o copolímeros de polioxietileno polioxipropileno (poloxámero, por ejemplo, Pluronic[®]) y pueden estar presentes en cantidades de hasta el 7% en peso, más preferentemente, del 0,02 al 2% en peso del peso total de la composición.

Como alternativa, puede usarse un pseudo-emulsionante. Su mecanismo de acción se basa, principalmente, en una potenciación de la viscosidad. Sin embargo, los pseudo-emulsionantes poseen también propiedades emulsionantes.

35 Los pseudo-emulsionantes preferentes de la presente invención son, por ejemplo, éteres de celulosa, goma arábiga o tragacanto y pueden estar presentes en cantidades del 1 al 10% en peso, más preferentemente, del 3 al 7% en peso del peso total de la composición.

Una persona con conocimientos en la materia puede usar estos u otros excipientes, dependiendo del procedimiento seleccionado para la preparación de la composición farmacéutica de la invención.

40 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada en cualquier forma conocida, con la condición de que comprenda una cantidad de dosis de 1.200-1.300 mg, preferentemente de aproximadamente 1.250 mg de base libre de Lapatinib por unidad de dosificación. Los comprimidos efervescentes, jarabes, granulados y microgránulos son especialmente preferentes.

45 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser fabricada según procedimientos estándar conocidos en la técnica. Los granulados y comprimidos efervescentes según la invención pueden ser obtenidos mediante compactación en seco o granulación en húmedo. Estos granulados pueden ser mezclados, subsiguientemente, por ejemplo, con agentes de desintegración, deslizantes y lubricantes adecuados y pueden ser comprimidos en comprimidos o ser introducidos, por ejemplo, en sobres de tamaño adecuado. Los comprimidos efervescentes pueden ser obtenidos también mediante compresión directa de una mezcla en polvo adecuada, es decir, sin ninguna granulación previa de los excipientes.

50 Las mezclas adecuadas de granulados o polvos según la invención pueden ser obtenidas también mediante secado por aspersion, liofilización, extrusión por fusión, estratificación de microgránulos, revestimiento del ingrediente farmacéutico activo o cualquier otro procedimiento adecuado. Preferentemente, las condiciones son seleccionadas para prevenir una amortización del ingrediente farmacéutico activo. Los polvos o granulados, obtenidos de esta manera, pueden ser mezclados con uno o más ingredientes adecuados y las mezclas resultantes pueden ser comprimidas para formar comprimidos efervescentes o

pueden ser introducidas en sobres.

Los microgránulos según la invención pueden ser obtenidos mediante procedimientos estándar, que incluye técnicas de granulación y de extrusión. Los microgránulos, obtenidos de esta manera, pueden ser mezclados con uno o más ingredientes adecuados y las mezclas resultantes pueden ser introducidos en sobres.

- 5 Los jarabes según la presente invención puede ser obtenidos según procedimientos estándar conocidos en la técnica. Preferentemente, los jarabes son a base de líquidos sin alcohol, más preferentemente agua.

Figuras

La Figura 1 muestra el perfil de disolución del comprimido efervescente obtenido en el ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el perfil de disolución de la formulación de microgránulos obtenida en el ejemplo 3.

- 10 La Figura 3 muestra el perfil de disolución del granulado obtenido en el ejemplo 4.

Ejemplos

La invención se ilustra en los ejemplos siguientes. Las cantidades de los ingredientes se proporcionan como cantidades por unidad de dosificación única.

Ejemplo 1

- 15 Comprimido efervescente

Ingrediente	Cantidad [mg]
Ditosilato de Lapatinib monohidrato	2037,16
Sacarosa	815
Bicarbonato de sodio	500
Ácido cítrico, anhidro	250
Decahidrato de sulfato de sodio	400
Estearil fumarato de sodio (Prub [®])	38
PVP (Kollidon [®] VA64)	5
Sacarina de sodio	3
Pluronic [®] F68	2

- 20 El ditosilato de Lapatinib monohidrato, el ácido cítrico, la sacarosa y Pluronic son mezclados y tamizados. Esta mezcla es granulada en húmedo con una solución de sacarina en agua purificada. Un segundo granulado es preparado mezclando y tamizando sacarina de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio y granulando en húmedo el mismo con una solución de PVP en etanol y agua. Los dos granulados secos son mezclados y comprimidos en comprimidos.

Estos comprimidos están destinados a la preparación de una suspensión, por ejemplo, en agua.

- 25 La disolución de los comprimidos efervescentes es rápida y completa (véase la Figura 1) y superior en comparación con la referencia (comprimidos Tyverb[®]). Después de 5, 10, 15 y 20 minutos, se disuelve el 70,4%, 87,1%, 93,4% y 97,7% del ingrediente farmacéutico activo del comprimido efervescente, en comparación con sólo el 11,6%, 40%, 63% y 83% del producto de referencia.

Ejemplo 2 a

Jarabe

Ingrediente	Cantidad [mg]
Ditosilato de Lapatinib monohidrato	2037,16
Sorbitol (Neosorb [®])	1.600
Agua purificada	4.000
Aroma de naranja	100
PVP (Kollidon [®] CL-SF)	38
Sacarina de sodio	20
Cremophor [®] RH40	40

- 5 Se disuelve Cremophor en agua purificada, y se añaden, sucesivamente, sacarina de sodio, sorbitol y PVP. El ditosilato de Lapatinib monohidrato es suspendido en esta mezcla, la cual es introducida, a continuación, en botellas de vidrio de tamaño adecuado. La dosis diaria de Lapatinib de 1.250 mg está contenida en 10,4 g del jarabe, obtenido de esta manera.

Ejemplo 2 b

jarabe

Ingrediente	Cantidad [mg]
Ditosilato de Lapatinib monohidrato	2037,16
Sorbitol (Neosorb [®])	1.600
Agua purificada	9.780
Aroma de naranja	100
PVP (Kollidon [®] CL-SF)	38
Sacarina de sodio	20
Pluronic [®] F68	40

- 10 Se disuelve Pluronic[®] F68 en el 40,9% del agua purificada, y se añaden, sucesivamente, sacarina de sodio, sorbitol, PVP y el agua residual. El ditosilato de Lapatinib monohidrato es suspendido en esta mezcla, la cual es introducida, a continuación, en botellas de vidrio de tamaño adecuado. La dosis diaria de Lapatinib de 1.250 mg está contenida en 14,08 g del jarabe obtenido de esta manera.

Ejemplo 3

- 15 microgránulos

Ingrediente	Cantidad [mg]
Ditosilato de Lapatinib monohidrato	2037,16
Lactosa (Tabletose [®] 80)	965
Pluronic [®] F68	10

El ditosilato de Lapatinib monohidrato y la lactosa son mezclados y tamizados y, a continuación, son humedecidos con una

solución de Pluronic® F68 en agua purificada. La mezcla húmeda es extruída y los microgránulos resultantes son secados y son introducidos en sobres de tamaño adecuado.

Estos microgránulos están destinados para la preparación de una suspensión mediante la adición de un líquido adecuado, por ejemplo, agua.

- 5 La disolución de los microgránulos es más rápida que la de la referencia (comprimidos Tyverb®). Después de 5, 10, 15 y 20, se disuelve el 84,4%, 91,6%, 94,3 y 94,9% del ingrediente farmacéutico activo de la formulación, en comparación con sólo el 11,6%, 40%, 63% y 83% del producto de referencia.

Ejemplo 4

granulado

Ingrediente	Cantidad [mg]
Ditosilato de Lapatinib monohidrato	2037,16
Sorbitol (Neosorb®)	1.913
Crospovidona ((Kollidon® CL-M)	300
Pluronic® F68	20
Sacarina de sodio	20
Aroma de naranja	10

10

El ditosilato de Lapatinib monohidrato, el sorbitol y la crospovidona son mezclados, tamizados y granulados en húmedo con una solución de Pluronic® F68, sacarina de sodio y aroma de naranja, en agua purificada. El granulado es secado y es introducido en sobres de tamaño adecuado.

15

Este granulado está destinado para la preparación de una suspensión mediante la adición de un líquido adecuado, por ejemplo, agua.

La disolución del granulado es más rápida que la de la referencia (comprimidos Tyverb®). Después de 5, 10, 15 y 20 minutos, se disuelve el 78,8%, 87,9, 90,5% y 91,8% del ingrediente farmacéutico activo de la formulación, en comparación con sólo el 11,6%, 40%, 63% y 83% del producto de referencia

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que una dosis unitaria de la composición contiene de 1.200 a 1.300 mg del ingrediente farmacéutico activo, calculado como base libre.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente farmacéutico activo es la sal de ditosilato de N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina, preferentemente en su forma monohidrato.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ingrediente farmacéutico activo tiene un tamaño de partícula de 1 a 30 µm, preferentemente de 1 a 20 µm.
- 10 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ingrediente farmacéutico activo tiene un área superficial específica de 5 a 10 m²/g.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de comprimido efervescente.
- 15 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de un jarabe.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de granulados adecuados para suspensión.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de microgránulos adecuados para la suspensión.
- 20 9. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende la etapa de molido o trituración del ingrediente farmacéutico activo, en presencia de uno o más excipientes.

Figura 1

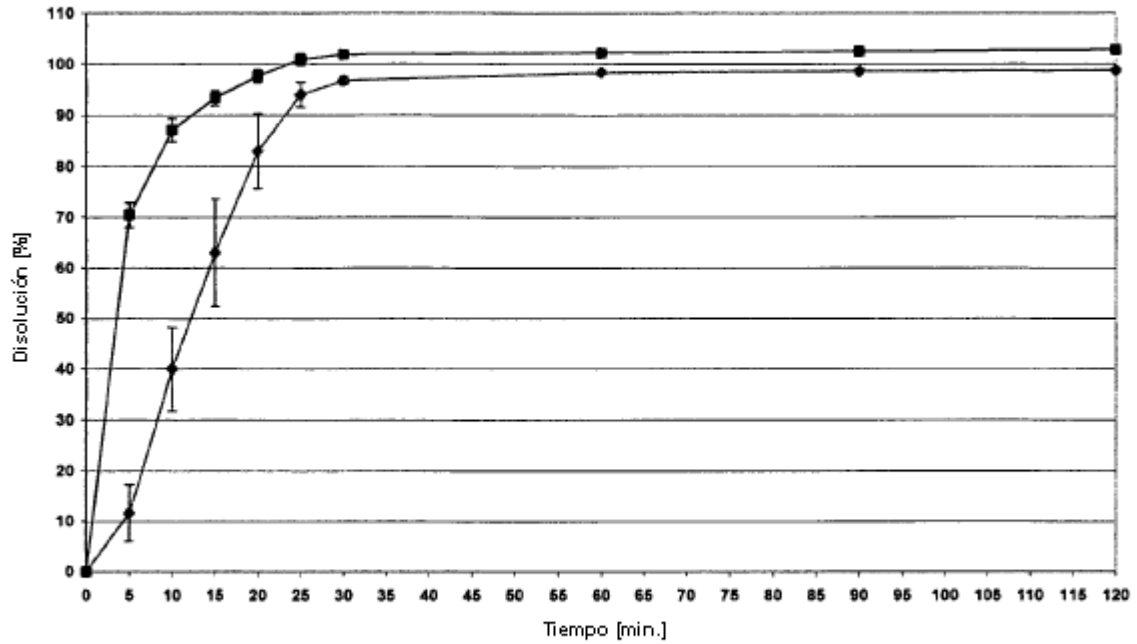


Figura 1: perfil de disolución de la formulación para comprimidos efervescentes divulgada en el ejemplo 1 (cuadrados) en comparación con los comprimidos Tyverb® (rombos) (**condiciones:** 900 ml 2% Tween 80 en 0,1 N HCl, pH 1, celda de flujo 0,1 mm, 37°C, paleta 75 rpm)

Figura 2

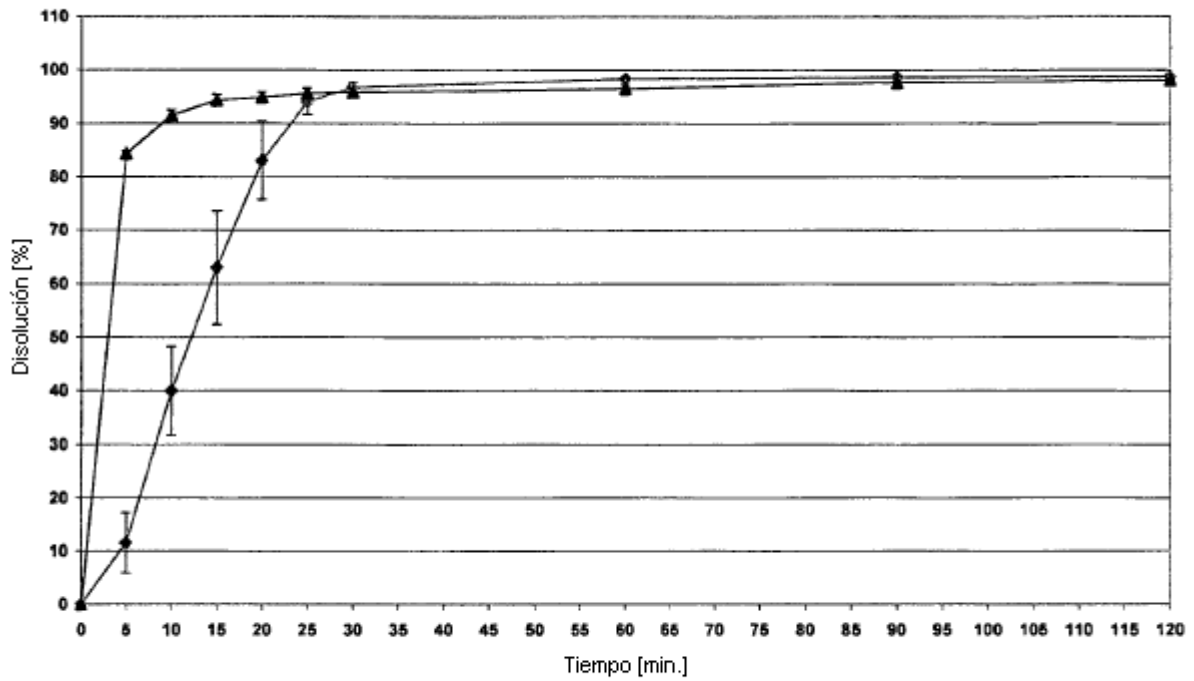


Figura 2: perfil de disolución de la formulación para microgránulos divulgada en el ejemplo 3 (triángulos) en comparación con los comprimidos Tyverb® (rombos) (**condiciones:** 900 ml 2% Tween 80 en 0,1 N HCl, pH 1, celda de flujo 0,1 mm, 37°C, paleta 75 rpm)

Figura 3

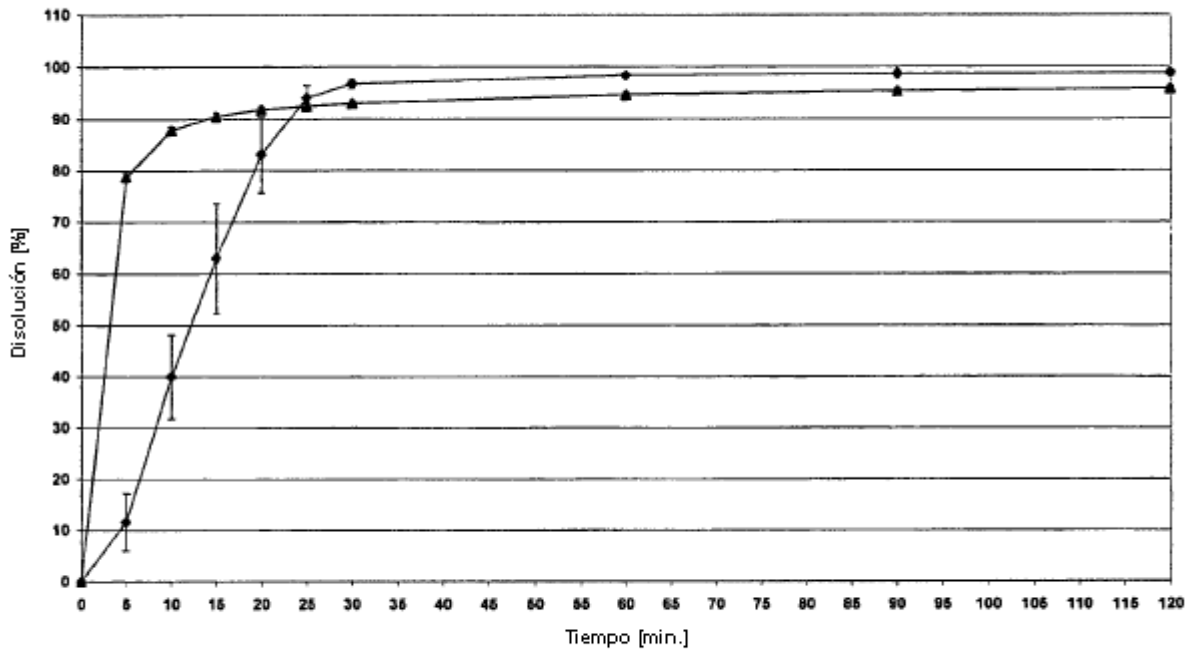


Figura 3: perfil de disolución de la formulación para granulados divulgada en el ejemplo 4 (triángulos) en comparación con los comprimidos Tyverb® (rombos) (**condiciones:** 900 ml 2% Tween 80 en 0,1 N HCl, pH 1, celda de flujo 0,1 mm, 37°C, paleta 75 rpm)