

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 117**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06809280 .8**

96 Fecha de presentación: **11.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1928409**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Composición farmacéutica estable que comprende una pirimidina-sulfamida**

30 Prioridad:

12.09.2005 WO PCT/EP2005/009775

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**ADESUYI, CHARLES, TOKUNBO;
HOLMAN, LOVELACE;
LAMBERT, OLIVIER y
LITHGOW, BRUCE, HAMILTON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

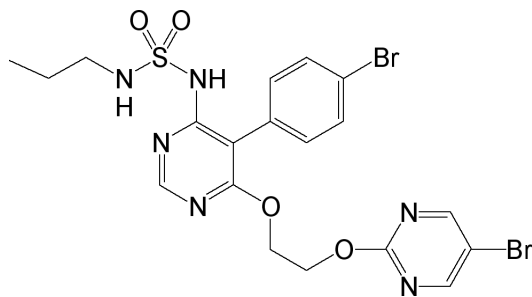
ES 2 393 117 T3

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 estable que comprende una pirimidina-sulfamida

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables que comprenden ácido propilsulfámico de [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, siendo designado dicho compuesto de aquí en adelante como compuesto de la fórmula I. El compuesto de la fórmula I tiene la siguiente fórmula:



I

5 El compuesto de fórmula I es un inhibidor de los receptores de endotelina y es útil como antagonista de los receptores de endotelina. El compuesto de la fórmula I y su preparación ha sido divulgado en WO 02/053557.

Dentro del contexto de esta divulgación, debe entenderse que cualquier referencia al compuesto de la fórmula I se refiere también a las sales o solvatos, incluyendo hidratos, farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I, así como también a sus formas morfológicas, si no se indica otra cosa y cuando sea apropiado y conveniente.

10 El presente compuesto de la fórmula I está siendo evaluado actualmente en ensayos clínicos y por esto se tuvo que desarrollar una formulación estable. El presente invención se refiere, por lo tanto, a composiciones farmacéuticas estables que comprenden el compuesto ácido propilsulfámico de [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-amida, o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables.

15 Según una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica estará en forma de un comprimido.

Según otra realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica estará en forma de una cápsula.

Una composición farmacéutica estable de acuerdo con la presente invención comprende:

- 20
- a) un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - b) lactosa o monohidrato de lactosa,
 - c) celulosa microcristalina
 - d) polivinilpirrolidona,
 - e) glicolato sódico de almidón,
 - 25 f) un agente tensioactivo, y
 - g) un lubricante.

De acuerdo con una realización preferida de las composiciones mencionadas anteriormente, el agente tensioactivo es un polisorbato.

30 De acuerdo con otra realización preferida de las composiciones mencionadas anteriormente, el lubricante es estearato de magnesio.

Opcionalmente, la composición farmacéutica estable de la presente invención puede contener también un agente deslizante.

Un polisorbato incluido en una composición de acuerdo con la presente invención tiene un grado de polimerización promedio de 20 a 100 unidades monoméricas (preferentemente alrededor de 80) y puede ser por ejemplo polisorbato 80. Se prefiere además que el polisorbato se derive de vegetales.

5 Los agentes deslizantes de acuerdo con la invención incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: sílice, dióxido de silicio coloidal, p.ej., sílice coloidal anhidra (tal como Aerosil® 200), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón y talco. Preferentemente se usa dióxido de silicio coloidal.

10 Los lubricantes de acuerdo con la invención incluyen pero no están restringidos a uno o más de los siguientes: estearato de Mg, Al o Ca, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, talco, benzoato sódico, un ácido mono graso de glicerilo, p.ej., que tenga un peso molecular de 200 a 800 Daltons (tal como monoestearato de glicerilo (p.ej. de Danisco, R.U.), dibehenato de glicerilo (p.ej., CompritolAT0888™, Gattefossé, Francia), éster palmito-esteárico de glicerilo (p.ej., Precirol™, Gattefossé, Francia), polietilenglicol (PEG, BASF), aceite de semilla de algodón hidrogenado (Lubitab, Edward Mendell Co. Inc.), aceite de ricino (Cutina HR, Henkel) y ésteres de sacarosa (Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.). Preferentemente se usa estearato de magnesio.

15 Se puede apreciar que cualquier excipiente dado puede cumplir más de una función, tal como relleno, desintegrador, agente tensioactivo, agente deslizante y/o lubricante.

Opcionalmente, la composición farmacéutica estable de la presente invención (ya sea si contiene o no un agente deslizante) puede contener también ácido tartárico.

Se usa para la presente invención lactosa que se puede obtener de proveedores comerciales, preferentemente monohidrato de lactosa (tal como Pharmatose® 200M de DMV International).

20 En la presente invención se usa celulosa microcristalina que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente Avicel PH101 de FMC internacional.

En la presente invención se usa polivinilpirrolidona (PVP) que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente polivinilpirrolidona de BASF.

25 En la presente invención se usa glicolato sódico de almidón que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente el glicolato sódico de almidón de Roquette.

En la presente invención se usa estearato de magnesio que se puede adquirir de proveedores comerciales, preferentemente el estearato de magnesio de Peter Greven.

30 El término "alquilo C₁₋₄", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ de cadena recta y ramificada metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo.

El término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X, hasta X más de 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X, hasta X más 5% de X.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos, o en el caso en que el compuesto de la fórmula (I) sea de naturaleza ácida, con una base inorgánica tal como una base alcalina o alcalino-térrea tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares.

40 La expresión "% en p/p" se refiere a un porcentaje en peso comparado con el peso total de la composición considerada.

Las composiciones farmacéuticas o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención, pueden usarse como un medicamento.

45 Las composiciones farmacéuticas o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención, pueden usarse para preparar un medicamento para usar en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

50 Se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema relacionada con estos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables y con los procedimientos mencionados en la presente. Ver en particular Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU. y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4ª. Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores.

- De acuerdo con la presente invención, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, puede constituir una cantidad total hasta de 90% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, puede constituir una cantidad total hasta de 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferentemente, la cantidad de compuesto de la fórmula I o sus sales, solvatos, hidratos o formas morfológicas farmacéuticamente aceptables, será de 1 a 50% en peso, notablemente de 5 a 30% en peso y en particular de 10 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.
- La cantidad de agente tensioactivo puede variar de 0,01 a 7%, preferentemente de 0,1 a 3% y en particular de 0,1 a 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.
- Cuando hay presente en la composición un agente deslizante, la cantidad de éste puede variar dentro de rangos de 0,1 a 5%, en particular 0,1 a 2,5%, especialmente 0,5 a 1,0% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.
- La cantidad de lubricante puede variar de 0,05 a 10%, preferentemente de 0,05 a 7%, en la forma más preferida de 0,1 a 3,0% y notablemente entre 0,1 y 1% en peso del peso total de la composición farmacéutica.
- Cuando hay presente en la composición ácido tartárico, la cantidad de éste puede variar de 0,1 a 10%, preferentemente de 1 a 10%, y como más se prefiere de 4 a 6% basada en el peso total de la composición farmacéutica.
- Las cantidades absolutas de cada excipiente farmacéuticamente aceptable y las cantidades en relación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables dependen de las propiedades deseadas del comprimido y pueden ser seleccionadas por experimentación rutinaria.
- El porcentaje en peso total de la composición farmacéutica es de 100.
- Se considera que una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es “estable” si durante un cierto período de tiempo se mantiene a través de dicho período de tiempo un 70%, preferentemente un 80% y en la forma más preferida un 95% del contenido inicial del compuesto de la fórmula I o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de ésta.
- La estabilidad de la composición farmacéutica puede ser probada de una manera convencional, por ejemplo midiendo el compuesto de la fórmula I y sus productos de degradación, su disolución, friabilidad, tiempo de desintegración, aspecto y/o microscopía, por ejemplo después de almacenar a 25°C y 60% de humedad relativa y/o después de almacenar a 40°C y 75% de humedad relativa por períodos de tiempo definidos.
- En la parte experimental que sigue a los Ejemplos se presenta un ejemplo de procedimiento de una prueba de disolución.
- Preferentemente, las composiciones sólidas de la presente invención serán estables por lo menos durante 5 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 5 a 50°C. Más preferentemente ellas serán estables por lo menos durante 6 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 15 a 45°C. En la forma más preferida, serán estables por lo menos durante 6 o 12 meses cuando sean mantenidas a una temperatura de 25 a 40°C.
- En una realización más preferida, las composiciones farmacéuticas son estables a través de un cierto período de tiempo tal como 1 año, y preferentemente 2 años. Más preferentemente, las composiciones farmacéuticas son estables por 3 años.
- El contenido del compuesto 1 y sus productos de degradación en las cápsulas o comprimidos fue evaluado a través de HPLC.
- La composición farmacéutica puede ser formulada como cápsula y comprimido. Por ejemplo, se puede preparar un tamaño de lote de 1625 g (6500 cápsulas) de una potencia de dosificación de 1 mg en la siguiente forma:

45

Material (Nombre Químico)	Función	% Fórmula (%p/p)	Dosis Unit. (mg)	Para 6500 cápsulas (g)
Intragranular				
Compuesto de fórmula I	Activo	0,40	1,00	6,5
Almidón de maíz pregelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	73,30	183,25	1.191,125
Celulosa microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrador	10,00	25,00	162,500
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegrador	2,00	5,00	32,500
Lauril sulfato sódico, EP/NF	Ag. Tensioactivo	1,00	2,50	16,250
Extragranular				
Celulosa microcristalina, EP	Diluyente/desintegrador	10,00	25,00	162,500
Glicolato sódico de almidón, EP	Desintegrador	2,00	5,00	32,500
Dióxido de sílica coloidal, EP/NF	Agente deslizante	0,30	0,75	4,875
Estearato de magnesio, EP/BP	Lubricante	1,00	2,50	16,250
	Total	100,00	250,00	1.625,00

5 Los materiales intragranulares fueron mezclados previamente en una mezcladora de alto esfuerzo cortante tal como una Diosna (cuenco de 6 L) por 5 minutos. Se agregó a los materiales intragranulares alrededor de 731-893 g de agua con un ritmo de 65 g/minuto mientras se mezclaba hasta que se formaron gránulos adecuados. Los materiales intragranulares se siguieron mezclando durante 2 minutos. Después fueron secados en una secadora de lecho fluido con una temperatura del aire de entrada de 60°C hasta que la pérdida cuando se secaron los gránulos fue de 6 – 9% p/p. Los gránulos fueron hechos pasar después a través de un granulador Comill equipado de un tamiz de 813 µm. Todos los materiales extragranulares, con excepción del estearato de magnesio, fueron hechos pasar a través de un tamiz de 1000 µm y se mezclaron con los gránulos durante 25 minutos a 25 rpm en una mezcladora Pharmatech de 10 L con una carcasa de doble cono. El estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz de 500 µm y agregado al resto de la mezcla de polvos en la mezcladora y se mezcló por 3 minutos más.

El polvo fue vaciado después en cápsulas de gelatina dura blancas y opacas tamaño “0”.

15 En un aspecto de la invención se puede rociar uno o más lubricantes sobre las superficies de las herramientas de prensado que hacen contacto con el material, por ejemplo sacabocados y/o matrices de la máquina para fabricar comprimidos antes de comprimir.

El tamaño de las cápsulas puede variar, p.ej., de tamaño “1” a “00”.

De acuerdo con la invención, se pueden fabricar también comprimidos. La forma de los comprimidos puede variar y pueden ser, por ejemplo, redondas, ovaladas, oblongas, cilíndricas, en forma de trébol o de cualquier otra forma adecuada.

20 En una realización de la invención, los comprimidos obtenidos tienen forma de trébol o son redondas. Los bordes de los comprimidos pueden ser biselados o redondeados. En otra realización, los comprimidos tienen forma de trébol con bordes biselados. Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden ser marcados o grabados.

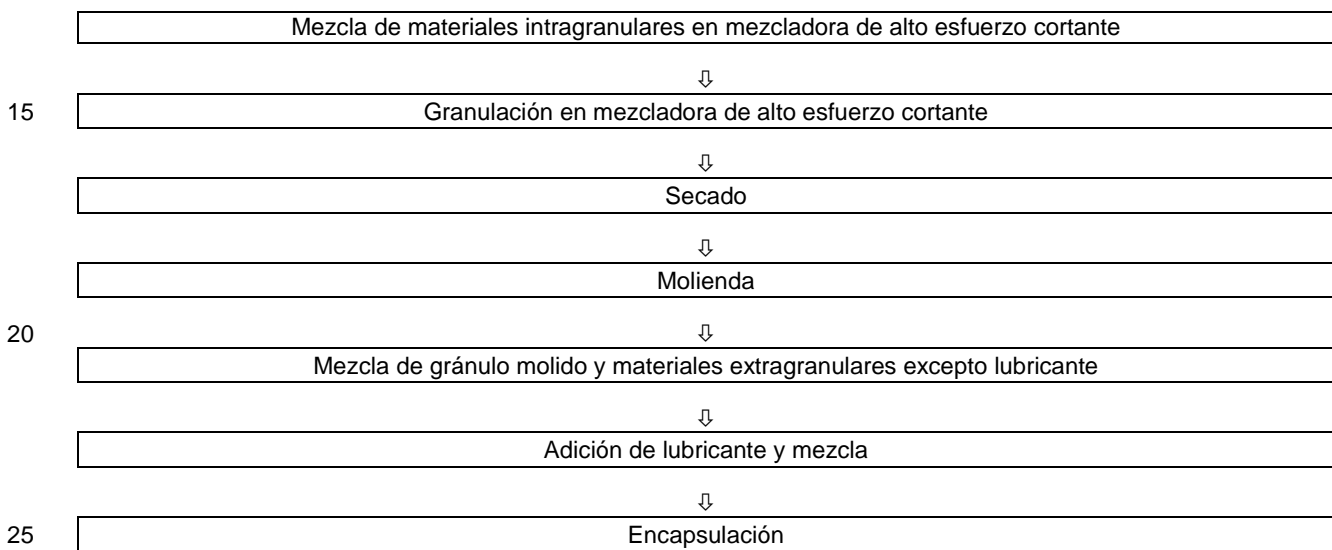
25 El comprimido de acuerdo con la invención puede tener también forma de trébol, con cuatro divisiones y bordes biselados. Puede tener un diámetro que fluctúa entre 5 y 15 mm (por ejemplo un diámetro de 5 a 8 mm tal como un diámetro de 6 mm), notablemente un diámetro que fluctúa entre 8 y 15 mm, y en particular un diámetro que fluctúa entre 9 y 11 mm. Su grosor (antes de recubrir, si se aplica al comprimido una película de recubrimiento) fluctúa de 2,5 a 4,5 mm, preferentemente entre 2,9 y 3,9 mm.

30 Las cápsulas y comprimidos de la invención pueden ser coloreadas y/o marcadas a fin de impartirles un aspecto individual y hacerlas reconocibles instantáneamente. El uso de tinturas puede servir para mejorar el aspecto de los comprimidos además de para identificarlas. Las tinturas adecuadas para usar en farmacia incluyen típicamente

carotinoides, óxidos de hierro o clorofila. Los comprimidos de la invención pueden ser marcadas usando un código de impresión.

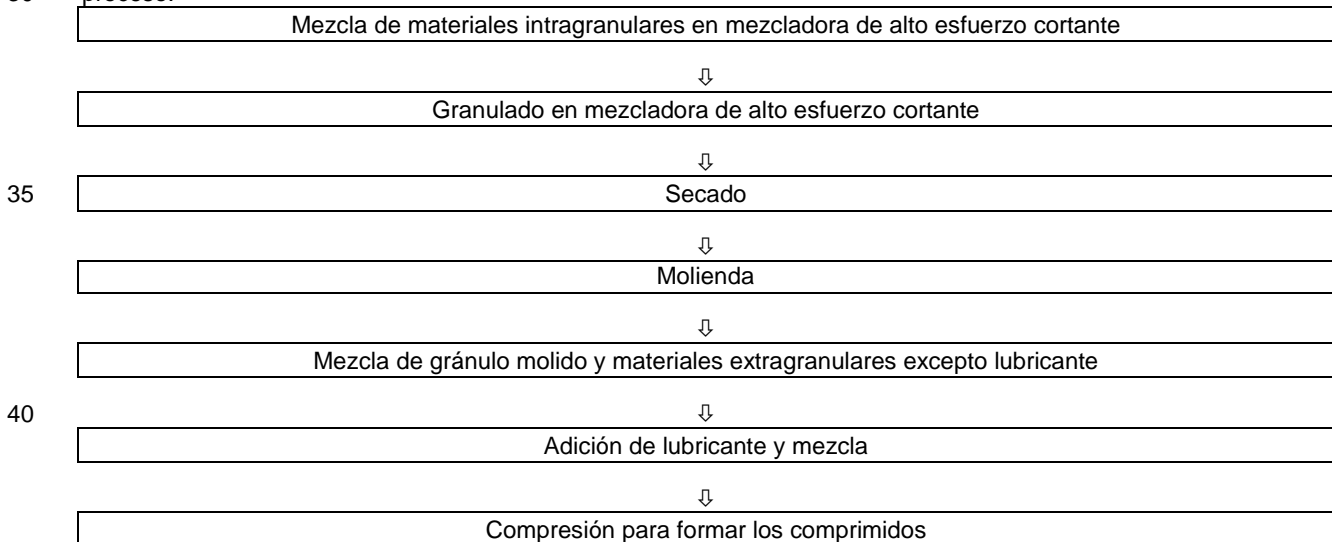
Las cápsulas y los comprimidos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la HAP y exhiben un buen perfil farmacocinético.

- 5 Los procedimientos que pueden emplearse pueden ser los convencionales o pueden ser conocidos en la especialidad o basarse en procedimientos tales como los que describen, por ejemplo, L. Lachman y colaboradores en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª. Ed., 1986; H. Sucker y col. en *Pharazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4ª. Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.
- 10 El proceso de preparación de una composición farmacéutica en la forma de cápsulas de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente diagrama de procesamiento



El paso de secado puede realizarse notablemente usando una secadora de lecho fluido.

Cuando la composición farmacéutica que se va a preparar tiene la forma de comprimidos, el proceso de preparación de acuerdo con la presente invención puede realizarse de acuerdo con el siguiente esquema de operaciones del proceso:



45

5 Pueden realizarse dos variantes de este proceso, una que implica granulado en estado húmedo (esto es, el proceso mostrado en el esquema de operaciones anterior donde se agrega algo de agua a los materiales intragranulares, siendo extraída dicha agua por el paso de secado) y la otra que incluye compresión directa (esto es, el proceso mostrado en el esquema de operaciones anterior menos el paso de secado, siendo dicho paso de secado superfluo ya que no se agrega nada de agua a los materiales intragranulares).

De acuerdo con una variante preferida del proceso, los comprimidos obtenidos por el proceso de preparación mostrado previamente son recubiertos con una película protectora. Dicha película protectora impedirá notablemente el contacto directo del comprimido con humedad; puede también hacer más fácil las impresiones en el comprimido.

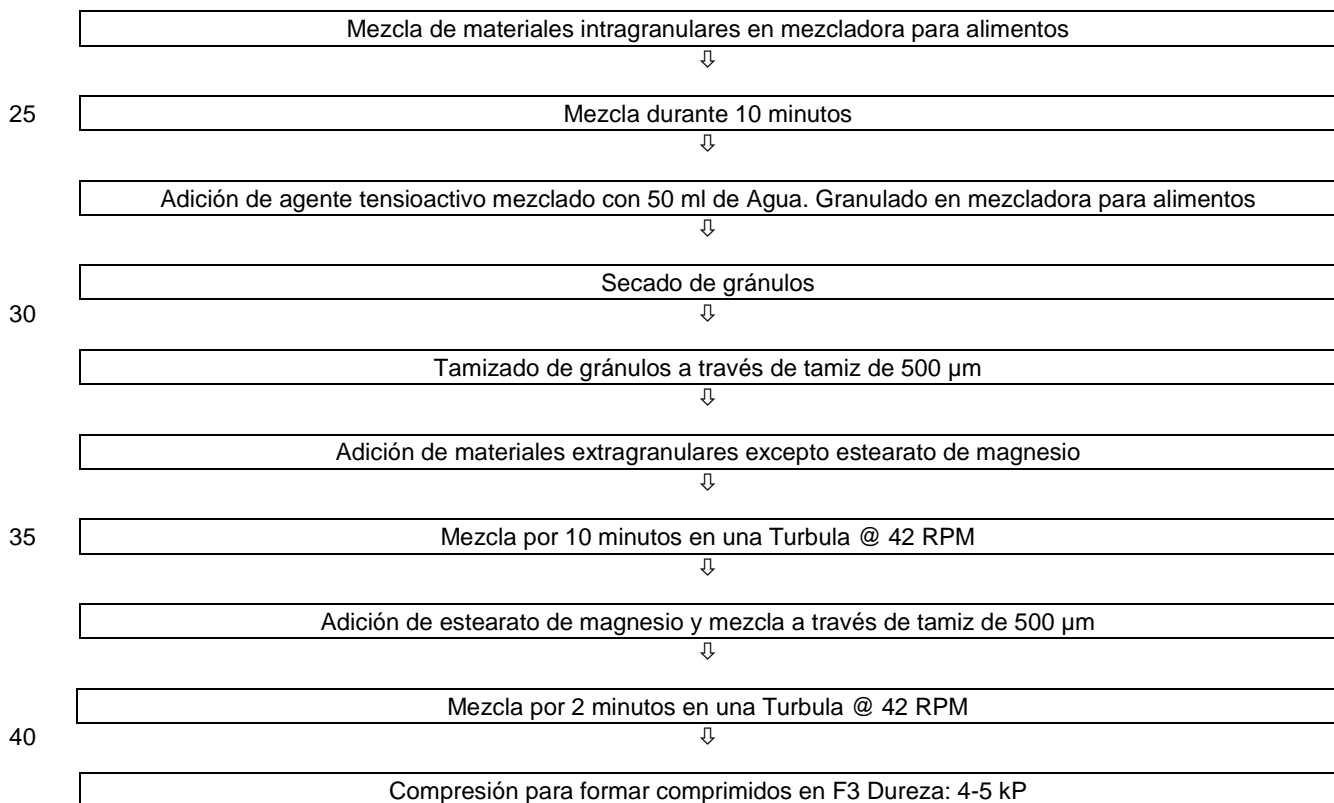
10 De acuerdo con la presente invención, la cantidad en peso de material de recubrimiento será de 2 a 8%, preferentemente de 3 a 7% y más preferentemente de 4 a 6% del peso del comprimido antes de que sea recubierta.

15 El material de recubrimiento que forma dicha película protectora incluirá un polímero de baja permeabilidad al vapor de agua (tal como un alcohol polivinílico (p.ej., Opadry® AMB) o metacrilato de dimetilaminoetilo (p.ej., Eudragit® E PO)). El material de recubrimiento puede incluir además un agente plastificante (p.ej., propilenglicol, triacetina, ftalato de dibutilo o sebacato de dibutilo), un agente tensioactivo (p.ej. laurilsulfato sódico o un polisorbato tal como Tween) y/o un lubricante/agente deslizante (p.ej., ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio o talco). Además, el material de recubrimiento puede incluir también un pigmento (p.ej., óxido de hierro (II), óxido de hierro (III) u óxido de titanio) para dar al comprimido un aspecto coloreado.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención..

Ejemplos

20 Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1-16 fueron preparadas siguiendo un proceso de granulado en estado húmedo resumido por el siguiente esquema de operaciones:



(Obsérvese que en el diagrama de flujo anterior, RPM significa rotaciones por minuto)

45 Respecto del recubrimiento de comprimidos con Opadry® AMB, se usó la metodología detallada en lo sucesivo (denominada posteriormente “metodología de recubrimiento general de comprimidos con Opadry® AMB)

La solución de recubrimiento de los comprimidos recubiertos con Opadry® AMB se obtuvieron preparando una dispersión de 20% p/p del Opadry® AMB (un fino polvo blanco) en agua purificada en un recipiente de acero inoxidable a temperatura ambiente. La dispersión se agitó usando un agitador Heidolph equipado con una paleta de

acero inoxidable durante 45 minutos antes de su uso y durante todo el proceso de recubrimiento. Se dejó que el bombo de recubrimiento se equilibrase a la temperatura del punto de referencia (60°C) antes de cargar con comprimidos. Los comprimidos se equilibraron en el bombo de secado durante 10 minutos antes del recubrimiento. Se usaron la misma temperatura y flujo de aire para las fases de calentamiento, recubrimiento y secado.

5 Los parámetros usados para recubrir los comprimidos que contienen el compuesto de fórmula (I) son los siguientes:

Bombo de recubrimiento	Accelacota 24" equipado con una unidad Manesty Flowtab
Temperatura de entrada	60°C
Temperatura de salida	40°C
Velocidad del tambor	12 – 14 RPM
Velocidad de pulverización	10 g/min aumentando a 15 g/min después de una pulverización de 60 minutos
Boquilla de fluido (mm)	1,2 mm
Pistola pulverizadora	Manesty MK-2
Presión de aire de atomización	0,34475 Mpa
Presión de aire de ancho de abanico	0,34475 Mpa
Peso de comprimidos de prueba usados para añadir el lecho de comprimidos (g)	7000
Peso de comprimidos activos (g)	300
~ Nº de comprimidos activos	4300
Peso total del lecho de comprimidos (g)	7300

10 El flujo de aire en el bombo de recubrimiento no se midió en el momento del recubrimiento pero se midió posteriormente y se encontró que era aproximadamente 250 m³ por hora. El recubrimiento de película tardó entre 110 y 120 minutos en completarse (el recubrimiento se detuvo cuando se había pulverizado 1.460 g de la solución). Los comprimidos se secaron durante 10 minutos en el bombo después del recubrimiento.

Respecto del recubrimiento de los comprimidos con EUDRAGIT® E PO, se usó la metodología detallada en lo sucesivo (posteriormente denominada como metodología general de recubrimiento de comprimidos con EUDRAGIT® E PO)

15 El proceso de recubrimiento se realizó en un Lödige LHC 25. El tipo de pistola pulverizadora fue una pistola de pulverización aérea Schlick 970/-1 S75 con un diámetro de boquilla de 1,2 mm. Como sistema de distribución para la suspensión de pulverización se usaron una bomba peristáltica Verder CD 70 y un tubo de silicona con un diámetro interno de 2 mm.

20 La suspensión de recubrimiento para los comprimidos recubiertos con EUDRAGIT® E PO se obtuvo como sigue. Se introdujo agua en un contenedor, se añadió la cantidad relevante de laurilsulfato sódico y se homogeneizó la mezcla durante 5 minutos usando un ULTRA Turrax. Después, se añadió la cantidad relevante de ácido esteárico en pequeñas proporciones y se homogeneizó durante 5-10 minutos. Después de este periodo de homogeneización, se añadió EUDRAGIT® E PO lentamente en pequeñas porciones y se homogeneizó durante 30 minutos. A continuación se preparó la cantidad relevante de estearato magnésico como una suspensión al 15% en agua mediante un ULTRA Turra y se homogeneizó. La suspensión de estearato magnésico se introdujo en la solución de EUDRAGIT® E PO. La suspensión de recubrimiento final se agitó continuamente con un agitador de hélice durante el proceso.

30

Ejemplos 1-5:

Dimensión de lote: 1 kg

5

Compuesto de comprimidos de fórmula I (70 mg)			
Material (Nombre químico)		Fórmula porcentual (% p/p)	Dosis unitaria (mg)
Intragranular	Compuesto de fórmula I	14,29	10,00
	Pharmatose 200 M	56,51	39,56
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidone K30	3,00	2,10
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Agua	Cantidad necesaria	Cantidad necesaria
Extragranular	Avicel PH 101	17,50	12,25
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Estearato de magnesio	0,50	0,35
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Los siguientes parámetros se usaron para fabricar los comprimidos de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior:

Ejemplo nº	Calibración de prensa	Dureza media (Kp)	Espesor medio (mm)
1	19	1,81	3,348
2	21	7,11	2,944
3	23	8,10	2,875
4	25	8,56	2,864
5	27	8,85	2,886

10

15

Ejemplos 6-10

5 Dimensión de lote: 1 kg

Compuesto de comprimidos de fórmula I (70 mg)			
Material (Nombre químico)		Fórmula porcentual (% p/p)	Dosis unitaria (mg)
Intragranular	Compuesto de fórmula I	0,43	0,30
	Pharmatose 200 M	68,37	47,86
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidone K30	4,00	2,80
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular	Avicel PH 101	17,50	12,25
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Estearato de magnesio	0,50	0,35
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Se usaron los siguientes parámetros para fabricar los comprimidos de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior: (los parámetros de dureza y espesor se midieron antes del posible recubrimiento)

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
6	19	1,52	3,339
7	21	5,77	3,048
8	23	6,32	2,989
9	25	6,88	3,059
10	27	6,95	3,006

Ejemplos 11-15

Tamaño de lote: 1 kg

Compuesto de comprimidos de fórmula I (70 mg)			
Material (Nombre químico)		Fórmula porcentual (% p/p)	Dosis unitaria (mg)
Intragranular	Compuesto de fórmula I	0,43	0,30
	Pharmatose 200 M	68,37	47,86
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidone K30	3,00	2,10
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extragranular	Avicel PH 101	17,50	12,25
	Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
	Estearato de magnesio	1,50	1,05
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

5 Se usaron los siguientes parámetros para fabricar los comprimidos de 70 mg de la composición dada en la tabla anterior: (los parámetros de dureza y espesor se midieron antes del posible recubrimiento)

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
11	19	2,23	2,774
12	20	2,53	2,734
13	21	2,88	2,713
14	22	3,30	2,699
15	23	3,51	2,657

Ejemplo 16:

Tamaño de lote: 500 g

10 Se prepararon comprimidos de 70 mg que contenían 1 mg de compuesto de la fórmula I con la composición indicada en la siguiente tabla, usando parámetros similares a aquellos de los anteriores Ejemplos 1-15.

Compuesto de comprimidos de fórmula I (70 mg)			
Material (Nombre químico)		Fórmula porcentual (% p/p)	Dosis unitaria (mg)
Intragranular	Compuesto de fórmula I	1,40	0,98
	Lactosa 200 M	62,50	43,75
	Avicel PH101	5,00	3,50

(Cont)

Compuesto de comprimidos de fórmula I (70 mg)		
Material (Nombre químico)	Fórmula porcentual (% p/p)	Dosis unitaria (mg)
Povidone K30	3,00	2,10
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Tween 80V	0,10	0,07
Ácido tartárico	6,00	4,20
Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Avicel PH 101	17,50	12,25
Glicolato sódico de almidón	2,00	1,40
Estearato de magnesio	0,50	0,35
<i>Total</i>	<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

5 Ejemplo 17

Los comprimidos de 70 mg que contenían 10 mg del compuesto de fórmula I fabricados según el ejemplo 2 anterior se recubrieron usando la metodología de recubrimiento general de comprimidos con Opadry® AMB mencionada anteriormente con los siguientes parámetros particulares de recubrimiento (Nota: las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de comprimidos no recubiertos):

Objetivo % p/p para recubrimiento de comprimidos	4%
Peso de sólidos requerido para recubrir (g)	292
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerido (g)	1460

15 Ejemplo 18

Los comprimidos de 70 mg que contenían 10 mg del compuesto de fórmula I fabricados según el ejemplo 2 anterior se recubrieron usando la metodología de recubrimiento general de comprimidos con Opadry® AMB mencionada anteriormente con los siguientes parámetros particulares de recubrimiento (Nota: las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de comprimidos no recubiertos):

Objetivo % p/p para recubrimiento de comprimidos	6%
Peso de sólidos requerido para recubrir (g)	438
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerido (g)	2190

25 Ejemplo 19

Los comprimidos de 70 mg que contenían 10 mg del compuesto de fórmula I fabricados según el ejemplo 2 anterior (que tienen un diámetro de 5 mm y una altura de 0,31 mm) se recubrieron usando la metodología general de

recubrimiento de comprimidos con EUDRAGIT® E PO mencionada anteriormente. El lote de comprimidos sin cubrir fue de 500 g. Se usaron las siguientes cantidades de EUDRAGIT® E PO, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio y agua.

5	EUDRAGIT® E PO,	26,3
	Laurilsulfato de sodio 8g)	2,6
	Ácido esteárico (g)	3,9
	Estearato de magnesio (g)	9,2
10	Agua	238,4

Ejemplo 20

Los comprimidos de 70 mg que contenían 0,3 mg del compuesto de fórmula I fabricados según el ejemplo 3 anterior (que tienen un diámetro de 5 mm y una altura de 2,9 mm) se recubrieron usando la metodología general de recubrimiento de comprimidos con EUDRAGIT® E PO mencionada anteriormente. El tamaño del lote de comprimidos sin cubrir fue de 600 g.

Se usaron las siguientes cantidades de EUDRAGIT® E PO, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio y agua.

20	EUDRAGIT® E PO,	92,0
	Laurilsulfato de sodio 8g)	9,2
	Ácido esteárico (g)	13,8
	Estearato de magnesio (g)	32,2
	Agua	834,3

Estudio experimental de las composiciones farmacéuticas de la invención

25 Prueba de disolución:

Aparatos

Se usan los siguientes materiales para la prueba de disolución:

- Aparato tipo USP 2:Sotax AT7 Estación para Prueba de Disolución o equivalente, 6 cubetas de disolución de 1000 ml y 6 paletas.
- 30 - Sistema de HPLC Agilent 1100 con adquisición de datos (Chemstation Plus).
- Balanza Analítica METTLER Modelo AX 205 DR
- Sistema Milli-Q Gradient A10 Millipore, F1KN1309 H

Condiciones de operación del aparato

Se usaron las siguientes condiciones para la prueba de disolución:

- 35 • Aparato de disolución:
 - °Temperatura: 37,0 ± 0,5°C
 - °Velocidad: 50 ± 2 r pm
 - °Volumen: 900 ml
 - °Medio de disolución: Tampón pH = 6,8 con 0,05% de Tween 80
 - 40 °Volumen de muestreo: 12 ml sin reemplazo del medio
 - °Punto(s) en el tiempo del muestreo: perfil a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 min.

• Parámetros HPLC

	* Fase estacionaria:	EC 250/3 Nucleodur C18 gravedad 3µm (cat. No. 7600820.30)
	°Columna:	250 mm x 3,00 mm 3µm (Macherey-Nagel)
5	°Fase móvil:	Isocrática
	°Volumen inyectado:	10 µl
	°Temp. de columna:	25°C
	°Temp. de muestreador automático:	25°C
10	°Caudal:	0,5 ml/min.
	°Presión:	149 bares
	°Long. de onda de detec.:	260 nm
	°Tiempo de cromatograma:	10 min
	°Fase móvil:	Mezclar bien 850 ml de acetonitrilo, 150 ml de agua y 5 ml de ácido trifluoroacético. Desgasear antes de usar

15 Protocolo

Se preparan 10 l del *medio de disolución* como sigue: 79,85 g de NaH₂PO₄•2H₂O, 69,55 g de Na₂HPO₄ y 5 g de Tween 80 se diluyen con agua hasta tener un volumen total de 10 l.

20 Se prepara una *solución estándar de referencia* del compuesto de la fórmula I en duplicado. Una de las soluciones estándar de referencia será usada como la solución estándar de referencia de trabajo, y la otra solución estándar se usará como una solución estándar de referencia de control. Una solución estándar de referencia del compuesto de la fórmula I se obtiene como sigue:

25 Se pesan 55 mg de compuesto de la fórmula I en un matraz volumétrico de 250 ml y se agregan 4 ml de acetonitrilo. La mezcla es sonicada por 5 minutos. Después que el compuesto de la fórmula I se ha disuelto completamente, se agrega medio de disolución hasta completar 250 ml. Se toman con una pipeta 10,0 ml de esta solución colocándolos en un matraz volumétrico de 200 ml y se agrega medio de disolución hasta completar 250 ml. La concentración de compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia es así de 11 µg/ml.

La *solución de muestra de disolución* se prepara como sigue:

30 Se transfieren 900 ml de medio de disolución dentro de cada recipiente del aparato de disolución. El medio de disolución es dejado equilibrarse por lo menos durante 30 minutos en el lote de disolución a 37°C ± 0,5°C. Se deja caer dentro de cada recipiente un comprimido de 10 mg del compuesto de la fórmula I. Se retiran 12 ml de solución de muestra de cada recipiente a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. No se requiere nada de medio de reemplazo. La solución de muestra es filtrada sin demora a través de un filtro Gelman de 1 µm de fibra de vidrio para jeringa, modelo Akrodisk, en un pomo para HPLC y es enfriada a la temperatura ambiente.

Se usa la siguiente secuencia de inyección para llevar a cabo el análisis de HPLC:

- 35
- el medio de disolución es inyectado una vez;
 - la solución estándar de referencia de trabajo es inyectada 6 veces consecutivamente;
 - la solución estándar de referencia de control es inyectada dos veces;
 - cada solución de muestra es inyectada una vez.

40 Después de las seis inyecciones de muestras, se vuelve a inyectar la solución estándar de referencia de trabajo para asegurar que la variación del sistema esté dentro del límite (2,0%).

Deben satisfacerse los siguientes criterios:

- 45
- La solución estándar de referencia de trabajo es inyectada consecutivamente seis veces. El % de RSD de los factores de respuesta (esto es, la concentración de la solución de referencia dividida por el área de los valores máximos de la solución de referencia) debe ser ≤ 2,0%. La RSD total del factor de respuesta del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo inyectada a través de todo el ciclo debe ser ≤ 2,0%.
 - La diferencia relativa entre el factor de respuesta promedio de 6 inyecciones de la solución estándar de referencia de trabajo y el promedio de 2 inyecciones de la solución estándar de referencia de control debe ser ≤ 1,5%

50 Los resultados pueden calcularse usando las siguientes fórmulas:

$$D(\%) = \frac{C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r}{T} \times 100$$

$$V_n = V - V_r(n-1)$$

$$C = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times c_{std}$$

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{DF_{std}} \times \frac{P_{std}}{100}$$

N	Tiempo de Muestreo (min)	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r$
1	5	0
2	10	$C_1 V_r$
3	15	$(C_1 + C_2)V_r$
4	30	$(C_1 + C_2 + C_3)V_r$
5	45	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4)V_r$
6	60	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5)V_r$
etc.		

en las que:

D(%) = compuesto de la fórmula I disuelto en base a cantidad rotulada

C_n = concentración de compuesto de la fórmula I para la n^a inyección, en mg/ml

V = volumen inicial de medio de disolución, en ml = 900

V_r = volumen de medio de disolución retirado de cada inyección, en ml = 12

V_n = volumen efectivo de medio de disolución, en ml, para la n^a inyección

T = cantidad rotulada de compuesto de la fórmula I por comprimido = 10 mg

n = n^o muestreo

A_{spl} = área de los valores máximos del compuesto de la fórmula I obtenida de la solución de muestreo

A_{std} = área de los valores máximos del compuesto de la fórmula I obtenida de la solución estándar de referencia de trabajo

C_{std} = concentración en mg/ml, del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo

W_{std} = peso del compuesto de la fórmula I en la solución estándar de referencia de trabajo, en mg

P_{std} = potencia de sustancia de referencia del compuesto de la fórmula I en %

DF_{std} = factor de dilución de la solución estándar, en ml = 5,000

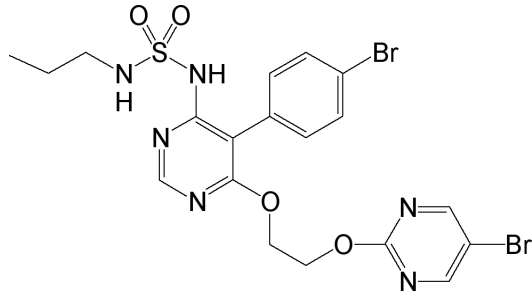
Resultados de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención

Cuando las composiciones de los Ejemplos 16-20 son probadas usando el protocolo explicado, muestran el perfil de disolución mostrado en la Figura 1 (en donde el porcentaje de disolución (eje Y) está representado en función del tiempo en minutos (eje X)).

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica que comprende:

a) un compuesto de fórmula I



o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) lactosa, o monohidrato de lactosa,

5

c) celulosa microcristalina,

d) polivinilpirrolidona,

e) glicolato sódico de almidón,

f) un agente tensioactivo, en el cual el tensioactivo es un polisorbato, y

g) un lubricante.

10

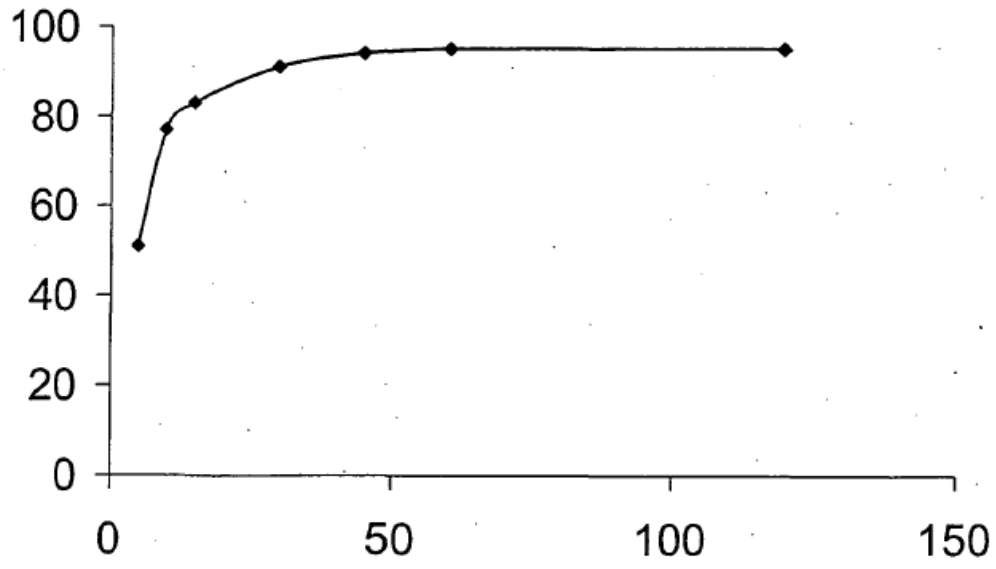


Figura 1