

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 934**

51 Int. Cl.:

**A61P 1/08** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/438** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2008 E 08742155 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2136793**

54 Título: **Formulaciones de comprimidos que contienen sales de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona y comprimidos preparados con ellas**

30 Prioridad:

**22.03.2007 US 919501 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.06.2013**

73 Titular/es:

**OPKO HEALTH, INC. (100.0%)  
4400 BISCAYNE BLVD.  
MIAMI, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**QIU, ZHIHUI;  
CHO, WING-KEE, PHILIP;  
ZHAO, NA y  
WONG, VICTOR, MING-SHE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 406 934 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

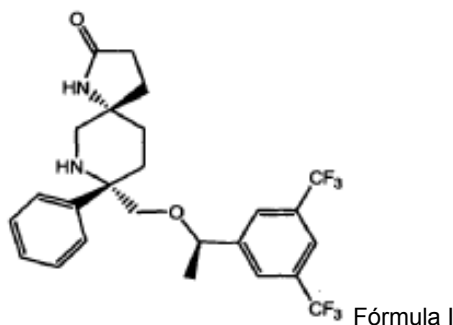
Formulaciones de comprimidos que contienen sales de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona y comprimidos preparados con ellas

## Campo de la invención

- 5 Esta solicitud se refiere en general a formulaciones farmacéuticas que comprenden una sal de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona útil para preparar una forma farmacéutica oral de comprimidos y a métodos de tratamiento que emplean los mismos.

## Antecedentes de la invención

- 10 Ciertas diazaespirodecan-2-onas, por ejemplo, 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, por ejemplo, (5S,8S)-8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la fórmula I) son antagonistas útiles de los receptores del neuropéptido neuroquinina-1 (los antagonistas del receptor "NK-1") en el tratamiento de ciertas condiciones médicas, por ejemplo, dos de los efectos secundarios más debilitantes de la quimioterapia citotóxica, las náuseas y vómitos de fase retardada (náuseas y emesis inducidas químicamente, CINE). En la terapia que utiliza la quimioterapia
- 15 citotóxica, las náuseas y la emesis inducidas químicamente se manifiestan entre los días 2 y 5 después de la administración de quimioterapia. Las náuseas y la emesis inducidas químicamente en fase aguda se han tratado administrando antagonistas del receptor 5HT3 (p.ej. ondansetrón), a menudo en combinación con un corticosteroide, por ejemplo, dexametasona. Este tratamiento no ha sido eficaz para controlar las náuseas y la emesis inducidas químicamente de fase retardada. Se cree que las náuseas y la emesis inducidas químicamente de fase aguda y las náuseas y la emesis inducidas químicamente de fase retardada surgen de diferentes fenómenos fisiológicos. Se cree que la administración del antagonista del receptor NK-1 de la fórmula I, o una de sus sales, por ejemplo, una o más sales de (5S,8S)-8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro-[4.5]decan-2-ona, ya sea solos o en combinación con uno o más corticosteroides, por ejemplo, dexametasona y/o un antagonista del receptor 5HT3, por ejemplo, ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron, o tropisetron proporcionará una
- 25 terapia eficaz en el tratamiento de las náuseas y la emesis inducidas químicamente en los seres humanos.



- 30 La síntesis del compuesto de la fórmula I está descrita en la patente de Estados Unidos N° 7.049.320, expedida el 23 de mayo de 2006 (la patente '320), solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/919.666, presentada el 22 de marzo de 2007, y en una solicitud internacional presentada en la oficina de recepción de los Estados Unidos con la presente solicitud con la referencia del expediente del agente N° CD06628L01 US el 20 de marzo de 2008.

El documento WO 2005/063243 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I para administración parenteral.

- 35 Los compuestos que tienen actividad terapéutica se deben proporcionar a un paciente en una formulación adecuada para aprovecharse de sus propiedades terapéuticas. En general, se prefieren las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral. Las formulaciones orales son fáciles de administrar utilizando un procedimiento no invasivo. Las formas farmacéuticas orales suministran el medicamento en una forma que es resistente en el entorno en que se manipulan, administran, y almacenan. Además, las formas farmacéuticas orales de comprimidos ofrecen de forma conveniente el medicamento en una variedad de tamaños de dosis distintas y pueden proporcionar el ingrediente farmacéutico activo en un volumen mínimo por unidad de dosis. En adición, un comprimido se puede
- 40 preparar en menos operaciones unitarias que las formas farmacéuticas de cápsulas, y los comprimidos, mediante la provisión de comprimidos "ranurados", ofrecen la posibilidad de proporcionar múltiples concentraciones de dosis seleccionables por el usuario utilizando una única unidad de dosis. Esta comodidad no se puede conseguir en una forma farmacéutica de cápsulas. Por otro lado, en muchos casos, los ingredientes farmacéuticos activos usados en las formulaciones farmacéuticas (los API, denominados también aquí, "fármacos"), especialmente los que tienen una
- 45 forma cristalina, no son adecuados por sí mismos para formar un comprimido, especialmente un comprimido formado utilizando técnicas de compresión directa. Para hacer posible la formación de un comprimido que se pueda manipular y almacenar sin roturas ni pérdida de material del comprimido (esto es, un comprimido que tenga bajo

porcentaje de friabilidad), el fármaco se debe combinar con excipientes en una formulación que haga posible la formación de un comprimido que sea suficientemente resistente para aguantar la manipulación y el almacenaje hasta el punto de uso. Además, una vez conformada en un comprimido, la formulación comprimida debe ser capaz de liberar fácilmente el API en un punto deseado dentro del tracto gastrointestinal cuando se administra a un usuario final.

### Objetivos y compendio de la invención

En vista de lo anterior, lo que se desea es una formulación compresible, adecuada para proporcionar una forma farmacéutica de comprimidos que contengan una sal del compuesto de la fórmula I, y la forma farmacéutica de comprimidos preparada a partir de la misma. Lo que se desea también es una forma farmacéutica que proporcione niveles séricos terapéuticamente eficaces del agente terapéutico y que sea resistente frente a la degradación en las condiciones ambientales en las que se manipula y se almacena.

El objetivo anterior y otros objetivos son proporcionados por la presente invención, que en un aspecto proporciona una formulación farmacéutica en polvo que comprende: (a) un granulado que comprende al menos una sal cristalina de la fórmula I, celulosa microcristalina intragranular, lactosa monohidratada, un primer disgregante, y un aglutinante; y mezclados en seco con estos (b) celulosa microcristalina extragranular, un segundo disgregante, y estearato de magnesio, en donde las cantidades de los constituyentes y la técnica de aglomeración utilizada para preparar dicho granulado se seleccionan para proporcionar una formulación que, después de compresión en una máquina de comprimir, produzca un comprimido que tiene una dureza de al menos 10 kp.

En algunas realizaciones se prefiere que el disgregante sea croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones se prefiere seleccionar el aglutinante entre povidona K30, almidón pregelatinizado, e hipromelosa 2910, 6 cps, más preferiblemente, el aglutinante es povidona K30. En algunas realizaciones se prefiere que la preparación del granulado incluya una técnica de aglomeración que utiliza un fluido de granulación que contiene un aglutinante, en donde el aglutinante se selecciona entre povidona K30 e hipromelosa 2910, 6 cps, más preferiblemente el aglutinante en el fluido de granulación es povidona K30. En algunas realizaciones se prefiere emplear una técnica de aglomeración que utiliza un fluido de granulación que contiene un agente de aglutinación que proporciona un granulado que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,50 g/ml a aproximadamente 0,60 g/ml y una densidad compactada de aproximadamente 0,65 g/ml a aproximadamente 0,72 g/ml. En algunas realizaciones se prefiere emplear una técnica de granulación húmeda después de la aglomeración para proporcionar el granulado que constituye la formulación compresible.

En algunas realizaciones: (a) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es almidón se prefiere utilizar una cantidad que proporciona a la formulación del producto de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de almidón; (b) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es povidona K30 se prefiere utilizar una cantidad que proporciona a la formulación del producto de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de povidona K30; y (c) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es hipromelosa 2910, 6 cps, se prefiere utilizar una cantidad que proporciona a la formulación del producto de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de hipromelosa 2910, 6 cps.

En un aspecto la invención proporciona un granulado que comprende una sal cristalina hidrocloreto de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, celulosa microcristalina intragranular, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica intragranular y povidona K30 como aglutinante. En algunas realizaciones se prefiere utilizar como sal hidrocloreto en el granulado la forma I de la sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. En algunas realizaciones se prefiere preparar el granulado de tal modo que tenga una densidad aparente de aproximadamente 0,54 g/ml a aproximadamente 0,57 g/ml y una densidad compactada de aproximadamente 0,67 g/ml a aproximadamente 0,7 g/ml.

En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad total de croscarmelosa sódica en la formulación de aproximadamente 2 % en peso e aproximadamente 8 % en peso. En algunas realizaciones se prefiere que la relación ponderal de la croscarmelosa sódica intragranular a la extragranular utilizada en la formulación, sea una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5, más preferiblemente la relación ponderal de la croscarmelosa sódica intragranular a la extragranular es aproximadamente 1:1,5.

En algunas realizaciones se prefiere emplear celulosa microcristalina caracterizada por un diámetro medio de partícula inferior a aproximadamente 70 micras como la celulosa microcristalina intragranular. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de la celulosa microcristalina intragranular que comprende de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la formulación del producto. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de celulosa microcristalina que comprende aproximadamente 10 % en peso de la formulación del producto.

En algunas realizaciones se prefiere emplear celulosa microcristalina caracterizada por un diámetro medio de partícula superior a aproximadamente 70 micras como la celulosa microcristalina extragranular. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de la celulosa microcristalina extragranular que comprende hasta

aproximadamente 40 % en peso de la formulación del producto, preferiblemente de aproximadamente 19 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la formulación del producto, y más preferiblemente aproximadamente 19 % en peso de la formulación del producto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un granulado preparado por el procedimiento que comprende:

5 (a) la mezcla en seco de:

(i) una forma cristalina 1 de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (API);

(ii) celulosa microcristalina intragranular que tiene un tamaño medio de partícula inferior a

10 (iii) lactosa monohidratada (grado impalpable); y  
(iv) croscarmelosa sódica intragranular,

para proporcionar un primer polvo mezclado en seco;

(b) la aglomeración del primer polvo mezclado en seco preparado en la Etapa "a" en un granulador de alto cizallamiento utilizando un fluido de granulación que comprende agua y povidona K-30;

15 (c) la formación de un granulado por molienda húmeda del aglomerado preparado en la Etapa "b";

(d) el secado del granulado molido húmedo de la Etapa "c"; y

(e) la molienda en seco del granulado secado procedente de la Etapa "d" para proporcionar un granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 250 micras.

20 En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo el procedimiento de molienda en húmedo de la Etapa "c" utilizando un molino húmedo COMIL. En algunas realizaciones se prefiere moler en húmedo el material granulado de la Etapa "c" para proporcionar un granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 2 mm. En algunas realizaciones, en la Etapa "d" se prefiere secar el granulado hasta un contenido de humedad inferior al 3,0 % en peso. En algunas realizaciones, en la Etapa "d" se prefiere secar el granulado molido húmedo hasta un contenido de humedad residual inferior a aproximadamente 5,0 % en peso. En algunas realizaciones se prefiere proporcionar un

25 granulado secado en la Etapa "d" que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,50 g/ml a aproximadamente 0,60 g/ml y una densidad compactada de aproximadamente 0,65 g/ml a aproximadamente 0,72 g/ml. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la Etapa "d" en un secador de lecho fluido.

30 En algunas realizaciones, durante la preparación del granulado se prefiere añadir una cantidad de croscarmelosa sódica intragranular que es aproximadamente el 5,0 % en peso de la cantidad de API presente en el primer polvo mezclado en seco. En algunas realizaciones, durante la preparación del granulado se prefiere añadir una cantidad de celulosa microcristalina intragranular que es aproximadamente el 25 % en peso de la cantidad de API presente en el primer polvo mezclado en seco. En algunas realizaciones, durante la preparación del granulado se prefiere añadir lactosa monohidratada en una cantidad que va desde aproximadamente 51 % en peso hasta aproximadamente 52 % en peso de la cantidad de API presente en el primer polvo mezclado en seco.

35 En algunas realizaciones del procedimiento, durante la preparación del granulado se prefiere que el fluido de granulación utilizado en la Etapa "b" para aglomerar el primer polvo mezclado en seco procedente de la Etapa "a" proporcione una cantidad de povidona K30 que es aproximadamente el 12,5 % en peso de la cantidad de API presente en el primer polvo mezclado en seco. En algunas realizaciones se prefiere que el punto final de aglomeración en la Etapa "b" sea la confirmación visual de que el primer polvo mezclado en seco ha sido consumido

40 en la formación del aglomerado, más preferiblemente, el punto final de aglomeración de la Etapa "b" es el aspecto de pequeños gránulos sin pérdida de polvo desde el granulador.

45 En algunas realizaciones se prefiere preparar el granulado utilizando un API que comprende la forma cristalina 1 de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, que tiene un perfil de difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes picos característicos expresados en términos de ángulo de difracción (en  $2\theta$ , todos los valores reflejan una exactitud de  $\pm 0,2$ ) espaciado de la red "d" (en angstroms) e intensidades relativas de los picos ("RI"):

Ángulo de difracción ( $2\theta, \pm 0,2$ )	RI	Espaciado de la red ( $\text{Å} \pm 0,04$ )
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de un comprimido preparado por compresión directa de una formulación farmacéutica en polvo que comprende una mezcla seca de:

- (a) un granulado que comprende la sal cristalina hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, y un disgregante seleccionado entre glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica, granulado en húmedo con una solución aglutinante acuosa; y
- 5 (b) celulosa microcristalina, un disgregante seleccionado entre glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio,

en donde la formulación proporciona un comprimido que tiene una dureza de al menos 10 kp (kilopondios).

En un aspecto, la presente invención proporciona un comprimido que comprende: (a) un granulado que comprende: al menos una sal cristalina de la fórmula I; celulosa microcristalina intragranular; lactosa monohidratada; disgregante intragranular; y un aglutinante; y (b) celulosa microcristalina extragranular; disgregante extragranular; y estearato de magnesio, en donde el comprimido tiene una dureza de al menos 10 kp y una friabilidad inferior al 0,8 %. En algunas realizaciones se prefiere que la sal cristalina de la fórmula I contenida en el comprimido comprenda una sal hidrocloreto monohidratado. En algunas realizaciones se prefiere que dicho disgregante intragranular y extragranular sea croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones se prefiere que la celulosa microcristalina intragranular utilizada para preparar el comprimido se caracterice por un diámetro medio de partícula inferior a aproximadamente 70 micras. En algunas realizaciones se prefiere que la celulosa microcristalina extragranular utilizada para preparar el comprimido se caracterice por un diámetro medio de partícula superior a aproximadamente 70 micras.

En algunas realizaciones se prefiere preparar un comprimido que tiene una dureza de aproximadamente 10 kp a aproximadamente 16 kp y una friabilidad inferior al 0,8 %. En algunas realizaciones se prefiere preparar un comprimido de forma determinada que tiene proyecciones tabulares, y en donde el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 10 kp a aproximadamente 16 kp y una friabilidad inferior al 0,8 %. En algunas realizaciones se prefiere preparar un comprimido que contiene una cantidad de la forma cristalina 1 de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que proporciona una dosis de 100 mg del hidrocloreto monohidratado que proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5, determinado utilizando el aparato 2 de la USP con agitador de paletas, sin plomos, operado a 75 RPM:

Tiempo (min)	Media (% liberado del ingrediente activo presente inicialmente)	Intervalo del % de ingrediente activo liberado en 6 muestras
10	92 %	89-95 %
20	97 %	95-101 %
30	97 %	96-101 %
45	98 %	96-102 %
60	100 %	97-103 %

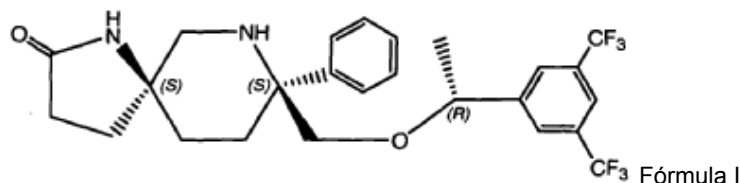
En algunas realizaciones se prefiere proporcionar el comprimido con un recubrimiento de película, preferiblemente un recubrimiento de película que comprende un material de recubrimiento basado en hidroxipropilmetil-celulosa (basado en HPMC), más preferiblemente el material de recubrimiento basado en HPMC se selecciona de Opadry II White®, Opadry II Pink®, y Opadry Fx purple®. En las realizaciones en las que los comprimidos se proporcionan con un recubrimiento basado en HPMC se prefiere que los comprimidos recubiertos comprendan una cantidad de la forma cristalina 1 de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que proporciona una dosis de 100 mg del hidrocloreto monohidratado que proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5, determinado utilizando un aparato 2 de la USP con agitador de paletas, sin plomos, operado a 75 RPM:

Tiempo (min)	Media (% liberado del ingrediente activo presente inicialmente)	Intervalo del % de ingrediente activo liberado en 6 muestras
10	93 %	92-94 %
20	98%	95-100 %
30	98 %	95-100 %
45	99 %	96-101 %
60	100 %	97-102 %

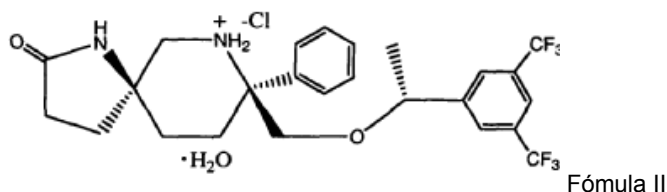
Otro aspecto de la presente invención es la provisión de formulaciones y comprimidos para uso en un método para tratar y/o prevenir la emesis y/o las náuseas en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formulaciones y comprimidos descritos anteriormente.

#### Descripción detallada de la invención

- 5 Como se ha mencionado antes, la preparación de los compuestos de la fórmula I antagonistas del receptor NK-1 ha sido descrita en la patente de Estados Unidos N° 7.049.320, expedida el 3 de mayo de 2006 (la patente '320) y en una solicitud internacional presentada con la presente solicitud con referencia del expediente del agente N° CD06628.



- 10 La preparación de sales de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)-fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sales del compuesto de la fórmula I), incluyendo la sal hidrocloreto monohidratado de la fórmula II (mostrada más adelante) y varias sales tosilato, han sido descritas en las solicitudes provisionales números 60/789.280 y 60/789.513, cada una de las cuales fue presentada el 5 de abril de 2006. Aunque la presente invención se puede realizar utilizando numerosas sales del compuesto de la fórmula I, en algunas realizaciones se prefiere emplear la sal hidrocloreto del compuesto de la fórmula II, más preferiblemente, una forma cristalina I de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto hidrocloreto monohidratado de la fórmula II)



- 20 que tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que contiene picos característicos presentes en un ángulo de difracción igual a los presentados en la Tabla I, expresados en términos de  $2\theta$  (todos los valores reflejan una exactitud de  $\pm 0,2$ ), con el espaciado de la red asociada "d" (en angstroms) y las intensidades relativas de los picos ("RI"):

Tabla I

Ángulo de difracción ( $2\theta, \pm 0,2$ )	RI	Espaciado de la red ( $A \pm 0,04$ )
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

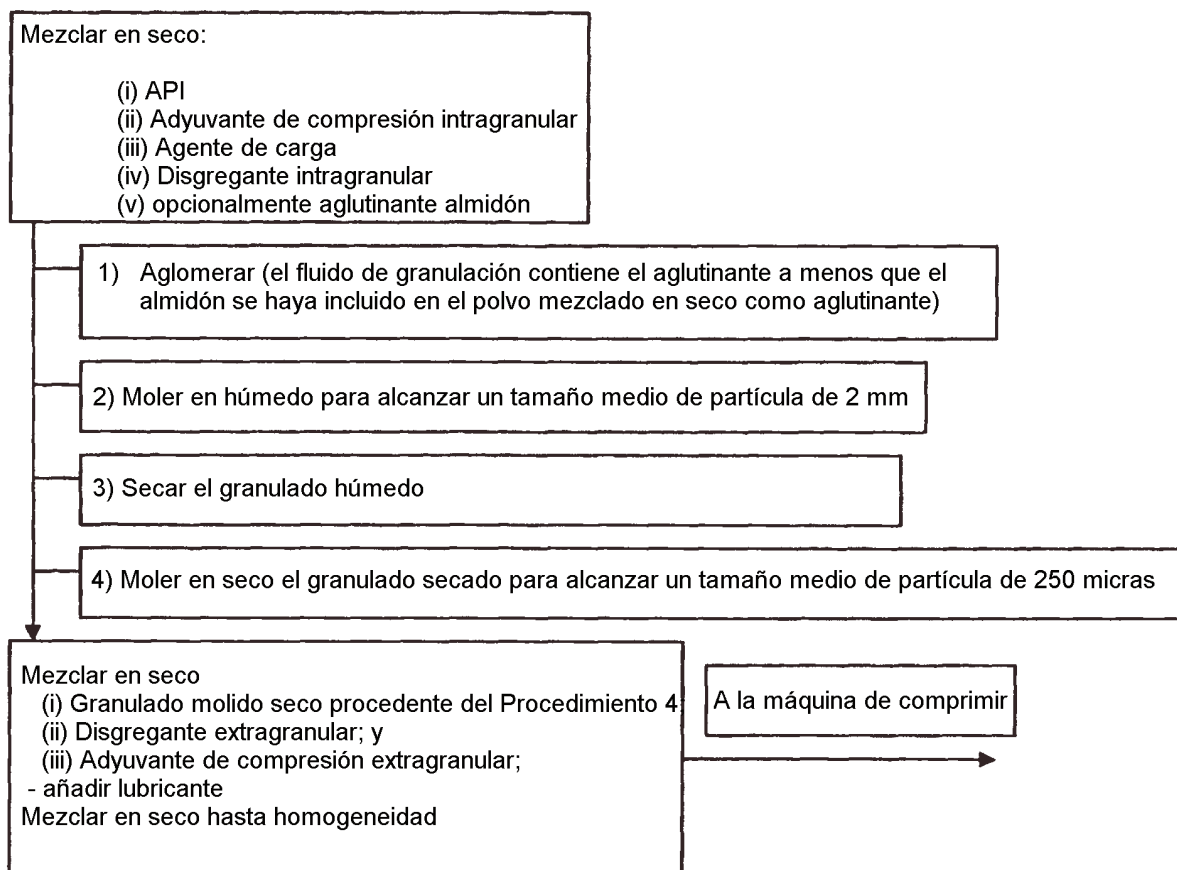
- 25 La provisión de esta sal hidrocloreto ha sido descrita en detalle en la solicitud provisional N° 60/798.280 mencionada antes, y en la solicitud internacional mencionada antes presentada con la presente solicitud con referencia del expediente del agente N° CD06628.

- 30 Los autores de esta invención han encontrado sorprendentemente que se puede preparar un comprimido adecuado que contiene, como ingrediente farmacéutico activo (API), una sal de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona fabricando un granulado que comprende el API, cuyo granulado, cuando se mezcla con un adyuvante de compresión, un disgregante, y un lubricante, proporciona una formulación en polvo compresible adecuada para producir, por compresión directa, un comprimido adecuado para administración oral que se cree que tiene propiedades farmacocinéticas (PK) útiles, y que tiene propiedades de disolución adecuadas para prevenir y/o tratar las náuseas y/o la emesis, por ejemplo, en el tratamiento y/o prevención de las náuseas y la emesis de fase retardada inducidas químicamente (CINE).

- 35 Un granulado que contiene el API, adecuado para uso en la formulación compresible de la presente invención se puede preparar utilizando el procedimiento cuyo diagrama se da en el Esquema I, Etapas 1 a 4. El granulado se

mezcla entonces con un adyuvante de compresión extragranular y un disgregante extragranular, y el polvo mezclado preparado de este modo, se mezcla con un lubricante para dar una formulación compresible adecuada.

Esquema I



5 De acuerdo con las etapas 1 a 4 del Esquema I, la preparación del granulado es un procedimiento que comprende formar un primer polvo mezclado en seco mediante el mezclado en seco del API, un adyuvante de compresión intragranular, un disgregante intragranular, y un agente de carga. En algunas realizaciones se prefiere utilizar un API que esté en la forma de una sal cristalina de hidrocloreuro monohidratado. En algunas realizaciones, una vez que los constituyentes del primer polvo mezclado en seco estén íntimamente mezclados, se aglomera el polvo mediante granulación húmeda del polvo en un granulador de alto cizallamiento utilizando un fluido de granulación que contiene un aglutinante. En algunas realizaciones, después de la aglomeración, se prefiere moler en húmedo el material aglomerado utilizando un molino húmedo COMIL para obtener un producto granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 2 mm. En algunas realizaciones, después de la molienda húmeda, se prefiere secar el granulado húmedo en un secador de lecho fluido. En algunas realizaciones se prefiere secar el granulado molido húmedo hasta un contenido de humedad residual inferior a aproximadamente 5,0 % en peso,. En algunas realizaciones se prefiere secar el granulado hasta un contenido de humedad residual inferior a aproximadamente 3,0 % en peso,. En algunas realizaciones, después de secar, se prefiere moler en seco el granulado secado, con lo que se obtiene un granulado que contiene el API que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 250 micras. Cuando se obtiene un granulado que contiene el API que tiene un tamaño medio de partícula de 250 micras, preferiblemente, el granulado que contiene el API tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 850 micras.

Después de la Etapa (4) del Esquema I, en la segunda etapa de preparación de una formulación compresible de la invención, el granulado molido en seco y clasificado por tamaño de partícula se mezcla en seco con un adyuvante de compresión (adyuvante de compresión extragranular) y con un disgregante (disgregante extragranular) hasta que se forma un polvo homogéneo. Se añade entonces el lubricante al polvo homogéneo y se mezcla de nuevo hasta homogeneidad, proporcionando una formulación en polvo que es adecuada para preparar comprimidos por compresión directa (formulación farmacéutica compresible).

A continuación, se exponen con mayor detalle los constituyentes del granulado y de la formulación compresible así como los detalles de la compresión y de los comprimidos producidos a partir de la formulación compresible.

Como se ha mencionado antes, la formulación compresible incluye un granulado que contiene un API que comprende el API, un adyuvante de compresión intragranular, un disgregante intragranular, y un agente de carga, preferiblemente una carga de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones de la presente invención se prefiere que el API sea la forma cristalina I de sal hidrocloreto monohidratado del compuesto de la fórmula I. La forma cristalina I de sal hidrocloreto monohidratado para uso en las formulaciones de la invención se puede preparar como se describe en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/789.280 (la solicitud '280), presentada el 5 de abril de 2006. Se debe apreciar que se pueden emplear otras formas del API en los comprimidos y en la formulación compresible de la presente invención, incluyendo otras formas salinas, formas amorfas, y la forma de base libre del API, cuya preparación se describe en uno o más de los documentos mencionados anteriormente, patente '320, solicitud '280, y solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/789.513, presentadas el 5 de abril de 2006. En algunas realizaciones se prefiere proporcionar el API con un tamaño de los cristales dentro del intervalo de tamaño deseable, bien por micronización del API que tenga un tamaño medio de cristales más grande, o bien precipitando los cristales en una cristalización controlada para producir cristales que tengan el tamaño medio de cristales deseado y un intervalo de tamaño de partícula deseado. Preferiblemente, el API adecuado para uso en las formulaciones de comprimidos de la invención tiene un tamaño medio de cristales de aproximadamente 40 micras a aproximadamente 100 micras, más preferiblemente, un tamaño medio de cristales de aproximadamente 80 micras.

En algunas realizaciones que utilizan lactosa monohidratada como carga, se usa preferiblemente el grado impalpable (típicamente de 450 mallas, igual a 32 micras), y se utiliza preferiblemente en una cantidad de hasta aproximadamente 20 % en peso de la formulación, aunque se pueden utilizar cantidades menores o se puede eliminar la carga. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de la carga que proporciona aproximadamente el 20,5 % en peso de lactosa monohidratada al comprimido final.

En algunas realizaciones, el adyuvante de compresión intragranular añadido al primer polvo mezclado en seco es preferiblemente una celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula pequeño, seleccionada para proporcionar una buena aglutinación del API dentro del granulado. Se debe apreciar, que después de la aglomeración del primer polvo mezclado en seco, algo o todo el adyuvante de compresión intragranular añadido perderá su característico tamaño de partícula en el procedimiento de aglomeración ya que se incorpora a los gránulos formados en el procedimiento de aglomeración. En algunas realizaciones el adyuvante de compresión intragranular añadido al primer polvo mezclado en seco es preferiblemente una celulosa microcristalina caracterizada por un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 70 micras, más preferiblemente un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 57 micras, y caracterizada además por una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,35 g/ml y una densidad compactada de aproximadamente 0,41 g/ml. Los ejemplos de celulosa microcristalina intragranular como adyuvantes de compresión comercialmente disponibles adecuados para uso en las formulaciones de la presente invención, incluyen pero no se limitan a Avicel PH 101 (FMC Biopolymer), que se caracteriza por un tamaño medio de partícula de aproximadamente 56,3 micras, una densidad aparente de aproximadamente 0,34 g/ml y una densidad compactada de aproximadamente 0,41 g/ml.

En algunas realizaciones se prefiere añadir una cantidad de adyuvante de compresión intragranular al granulado que proporciona de aproximadamente 8 % en peso a aproximadamente 20 % en peso, del peso de la formulación compresible producida. Preferiblemente, el adyuvante de compresión intergranular se añade en una cantidad que comprende de aproximadamente 12,7 % en peso a aproximadamente 13,2 % en peso del granulado al que se incorpora, más preferiblemente aproximadamente 12,9 % en peso del granulado al que se incorpora.

En algunas realizaciones se prefiere que el disgregante intragranular se seleccione entre glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica, más preferiblemente es croscarmelosa sódica. El disgregante intragranular y el disgregante extragranular (expuestos en detalle más adelante) se seleccionan preferiblemente para ser el mismo material constituyente, aunque teniendo una especificación física diferente, por ejemplo, diferente tamaño medio de partícula y diferente densidad. En algunas realizaciones de la formulación compresible, la cantidad total de disgregante empleado (suma de las cantidades de disgregante extragranular y disgregante intragranular utilizadas) es de aproximadamente 2 % en peso de la formulación compresible a aproximadamente 8 % en peso de la formulación compresible.

En las realizaciones que utilizan croscarmelosa sódica como disgregante intragranular, se utiliza preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,3 % en peso del granulado a aproximadamente 5,2 % en peso del granulado terminado, más preferiblemente se utiliza en una cantidad que va desde aproximadamente 2,4 % en peso hasta aproximadamente 2,8 % en peso del granulado terminado y más preferiblemente se utiliza en una cantidad que es aproximadamente 2,58 % en peso del granulado terminado. Con relación a la formulación compresible, preferiblemente el disgregante intragranular se utiliza en una cantidad que proporciona aproximadamente el 2 % en peso de la formulación compresible.

En algunas realizaciones el aglutinante se selecciona preferiblemente entre almidón pregelatinizado, povidona K30, y una hidroxipropilmetil-celulosa (hipromelosa), más preferiblemente el aglutinante es povidona K30. Con referencia al Esquema I, cuando se selecciona el almidón como aglutinante, se añade preferiblemente como un constituyente en polvo y se mezcla homogéneamente con el primer polvo mezclado en seco. Cuando se selecciona povidona o hipromelosa como aglutinante, se añaden preferiblemente al granulado disolviéndolas en el fluido de granulación utilizado para aglomerar el primer polvo mezclado en seco.



En algunas realizaciones, cuando se emplea el almidón pregelatinizado como aglutinante, preferiblemente se mezcla en seco en el primer polvo mezclado en seco en una cantidad que proporciona de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 20 % en peso del granulado terminado. Cuando el primer polvo mezclado en seco contiene almidón, la aglomeración se realiza utilizando agua purificada como fluido de granulación, lo que solubiliza el aglutinante contenido en el primer polvo mezclado en seco, aglomerando el primer polvo mezclado en seco.

En algunas realizaciones que utilizan hidroxipropilmetil-celulosa como aglutinante, se selecciona preferiblemente la hipromelosa 2910, 6 cps, aunque se pueden emplear alternativamente otros grados. Cuando se utiliza hipromelosa 2910, 6 cps, se usa preferiblemente en una cantidad que proporciona de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 6 % en peso del granulado. En general, cuando se utiliza hipromelosa como aglutinante se usa para aglomerar la mezcla homogénea de los constituyentes del granulado como una solución acuosa que contiene de aproximadamente 12 % en peso a aproximadamente 13 % en peso de hipromelosa 2910, 6 cps.

En algunas realizaciones que utilizan povidona como aglutinante, se utiliza preferiblemente povidona K30, preferiblemente en una cantidad que proporciona de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del granulado, más preferiblemente de aproximadamente 6 % en peso a aproximadamente 7 % en peso del granulado, más preferiblemente aproximadamente 6,6 % en peso del granulado. En general, cuando se utiliza povidona K30 como aglutinante se usa para aglomerar la mezcla homogénea de los constituyentes del granulado como una solución acuosa que contiene aproximadamente 16,7 % en peso de povidona K30.

Los constituyentes, las cantidades relativas de los constituyentes utilizados en la composición del granulado, y las condiciones utilizadas para aglomerar y preparar el granulado se seleccionan, guiados por la descripción anterior de las cantidades relativas de constituyentes, los tipos de constituyentes, y los métodos de aglomeración, molienda, y clasificación de la composición del granulado resultante, para proporcionar un granulado seco que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,5 g/ml a aproximadamente 0,6 g/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,54 g/ml a aproximadamente 0,57 g/ml, y una densidad compactada de aproximadamente 0,65 g/ml a aproximadamente 0,72 g/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,67 g/ml a aproximadamente 0,70 g/ml cuando se miden utilizando técnicas estándar para medir la densidad aparente y la densidad compactada de sólidos granulares. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que cuando se prepara el granulado de acuerdo con el presente procedimiento, el granulado que tiene la densidad aparente y la densidad compactada dentro de estos intervalos proporciona una formulación compresible que produce los comprimidos de la invención que tienen baja friabilidad y adecuada dureza a la vez que mantienen propiedades de disolución aceptables.

En algunas realizaciones del presente procedimiento, después de la provisión de un granulado que contiene el API, el granulado se mezcla en seco con el adyuvante de compresión extragranular y el disgregante extragranular para formar un polvo homogéneo que después se mezcla en seco con una alícuota de un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, para formar de nuevo un polvo homogéneo. Cuando se emplea estearato de magnesio como lubricante se clasifica por tamaño de partícula utilizando preferiblemente un tamiz de 20 mallas antes de mezclarlo con la formulación. En algunas realizaciones se prefiere emplear una cantidad de estearato de magnesio que proporciona menos de aproximadamente 1,0 % en peso de la formulación compresible, más preferiblemente aproximadamente 0,5 % en peso de la formulación final.

En algunas realizaciones, mencionadas antes, preferiblemente se selecciona el disgregante extragranular entre glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica, más preferiblemente, el disgregante extragranular es croscarmelosa sódica. Preferiblemente el disgregante extragranular se selecciona para que sea el mismo material que el disgregante intragranular utilizado para preparar el granulado que contiene el API (granulado). En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de disgregante extragranular que, tomada junto con la cantidad de disgregante intragranular empleada para preparar el granulado, proporciona de aproximadamente 2 % en peso de la formulación compresible a aproximadamente 8 % en peso de la formulación compresible. En algunas realizaciones que utilizan croscarmelosa sódica, se prefiere utilizar una cantidad de croscarmelosa sódica que proporciona aproximadamente el 3 % en peso de la formulación compresible.

En algunas realizaciones se prefiere que el adyuvante de compresión extragranular (celulosa microcristalina) se caracterice por un tamaño medio de partícula superior a aproximadamente 70 micras, preferiblemente superior a aproximadamente 100 micras, y más preferiblemente que tenga un tamaño medio de partícula superior a aproximadamente 113 micras, y que se caracterice además por una densidad aparente de aproximadamente 0,36 g/ml, y una densidad compactada de aproximadamente 0,42 g/ml. Los ejemplos de materiales de celulosa microcristalina comercialmente disponibles que son adecuados incluyen Avicel PH102, que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 113,8 micras, una densidad aparente de aproximadamente 0,36 g/ml, y una densidad compactada de aproximadamente 0,42 g/ml. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad del adyuvante de compresión extragranular que proporcione una dureza y friabilidad del comprimido adecuadas en un comprimido preparado a partir de la formulación compresible, preferiblemente un comprimido que tiene una dureza de aproximadamente 10 kp (kilopondios) a aproximadamente 16 kp y una friabilidad inferior a aproximadamente 0,8 %. En algunas realizaciones se prefiere utilizar una cantidad de adyuvante de compresión extragranular que proporcione hasta aproximadamente 40 % en peso de la formulación compresible, más preferiblemente de aproximadamente 19 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la formulación compresible, más preferiblemente, una cantidad que proporcione aproximadamente el 19 % en peso de la formulación compresible.

## ES 2 406 934 T3

5 En algunas realizaciones se prefiere utilizar la formulación de comprimidos que se muestra a continuación en la Tabla IV, que lista en primer lugar las cantidades de los constituyentes del granulado seguido por las cantidades de los constituyentes extragranulares de la formulación compresible a partir de la cual se pueden preparar los comprimidos de la invención mediante el procedimiento de compresión directa. Las entradas de los pesos de constituyentes en la Tabla IV reflejan los gramos de constituyentes presentes en una cantidad de la formulación compresible incluida en un único comprimido. Los pesos se someten a un escalado geométrico para preparar la formulación compresible a granel, y en general se prefiere formular hasta 50 kg de la formulación compresible en un turno de fabricación.

Tabla IV

No.	Ingredientes	Gramos
1.	API	100,00
2.	Celulosa microcristalina (p.ej. Avicel PH 101) (intragranular)	25,00
3.	Croscarmelosa de sodio (intragranular)	5,00
4.	Lactosa monohidratada (impalpable)	51,25
5.	Povidona (K-30) (---% en peso en agua purificada – evaporada)	12,50
Procedimiento – aglomeración y molienda		
Granulado		193,75 g
6.	Croscarmelosa de sodio (extragranular)	7,5 g
7.	Estearato de magnesio	1,25 g
8.	Celulosa microcristalina (p.ej. Avicel PH 102) (extragranular)	47,5 g
	Formulación compresible	250 g
Núcleos comprimidos por compresión directa – alícuota de polvo compresible		250,0 mg
10.	Opadry White© Y-30-18037	7,5
11.	Agua purificada (evaporada)	---
	Comprimidos recubiertos	257,5 mg*
Nota: el recubrimiento mostrado es para comprimidos ovales, cuando se comprimen comprimidos en forma de hoja se recubren con una combinación de 7,5 mg de Opadry II Pink® y 7,5 mg de Opadry fx Purple® sobre un núcleo de 250 mg, dando un comprimido recubierto de 265 mg.		

10 En algunas realizaciones se prefiere utilizar la formulación de comprimidos que se muestra a continuación en la Tabla V, que lista en primer lugar las cantidades de los constituyentes del granulado seguido por las cantidades de los constituyentes extragranulares de la formulación compresible a partir de la cual se pueden preparar los comprimidos de la invención mediante el procedimiento de compresión directa. Las entradas de los pesos de constituyentes en la Tabla V reflejan los gramos de constituyentes presentes en una cantidad de la formulación compresible incluida en un único comprimido. Aunque la formulación se puede emplear para formar comprimidos que contienen otras cantidades de API, la formulación que se muestra en la Tabla V será mejor utilizada cuando se emplee para formar comprimidos que contienen al menos aproximadamente 200 mg del API. Los pesos de los excipientes mostrados en la Tabla V se pueden someter a un escalado geométrico para preparar la formulación compresible a granel, y en general se prefiere formular hasta aproximadamente 50 kg de la formulación compresible en un turno de fabricación.

Tabla V

No.	Ingredientes	Gramos
1.	API	200,00
2.	Celulosa microcristalina (p.ej. Avicel PH 101) (intragranular)	50,00
3.	Croscarmelosa de sodio (intragranular)	10,00
4.	Lactosa monohidratada (impalpable)	102,50
5.	Povidona (K-30) (---% en peso en agua purificada – evaporada)	25,00

No.	Ingredientes	Gramos
Procedimiento – aglomeración y molienda		
Granulado		387,50 g
6.	Croscarmelosa de sodio (extragranular)	10,50 g
7.	Estearato de magnesio	2,00 g
8.	Agua purificada (evaporada)	---
Formulación compresible		400 g
Núcleos comprimidos por compresión directa – alícuota de polvo compresible		400,0 mg
10.	Opadry White® Y-30-18037	7,5
11.	Agua purificada (evaporada)	---
Comprimidos recubiertos		407,5 mg*
Nota: el recubrimiento mostrado es para comprimidos ovales, cuando se comprimen comprimidos en forma de hoja se recubren con una combinación de 7,5 mg de Opadry II Pink® y 7,5 mg de Opadry fx Purple® sobre un núcleo de 400 mg, dando un comprimido recubierto de 415 mg.		

Los autores de la invención han encontrado sorprendentemente que cuando se selecciona povidona K30 como aglutinante, y se utiliza estearato de magnesio como lubricante al 0,5 % en peso o menos en la formulación final, las formulaciones compresibles descritas antes son adecuadas para la preparación de comprimidos por un procedimiento de compresión directa, y estos comprimidos son resistentes, tienen dureza aceptable y baja friabilidad. La formulación de la invención puede proporcionar comprimidos de compresión directa que tienen una dureza de aproximadamente 10 kp (kilopondios) a aproximadamente 16 kp y una friabilidad inferior a aproximadamente 0,8 % utilizando matrices redondas convencionales así como matrices que dan una forma elíptica al comprimido. Los ejemplos de comprimidos que tienen una forma elíptica incluyen pero no se limitan a los comprimidos que tienen una forma ovalada y los comprimidos que tienen "forma de hoja". Los comprimidos de forma de hoja comprenden una porción central circular u ovalada a partir de la cual tienen, por ejemplo, "forma de cuerno", o se pueden describir como proyecciones "tabulares" que se extienden desde la porción central de los comprimidos. Aunque tales formas distintivas son valiosas para proporcionar una rápida identificación visual del medicamento, y puede hacerlo más fácil para los que tienen problemas en los dedos, por ejemplo, escasa capacidad motora o manos enguantadas, para coger y manipular la forma farmacéutica, las porciones que se proyectan de tales comprimidos concentran las fuerzas mecánicas en la porción proyectada del comprimido. Por consiguiente, tales comprimidos tienen tendencia a "astillarse" en los extremos de la porción proyectada o tienen rotura del material fuera de la porción central del comprimido durante la manipulación y almacenaje, presentando de este modo un problema debido a la alta friabilidad y/o presentación cosmética y estética inaceptables para el usuario final. La formulación de la presente invención descrita antes proporciona sorprendentemente comprimidos de forma elíptica que tienen una friabilidad inferior a aproximadamente 0,8 % en las condiciones de ensayo realizadas de acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica (véase USP capítulo 1216), y una dureza de aproximadamente 10 kp a aproximadamente 16 kp. Sorprendentemente, los comprimidos de esta configuración que tienen baja friabilidad y dureza dentro de este intervalo se pueden obtener utilizando presiones de compresión en el intervalo de aproximadamente 9 kN hasta aproximadamente 18 kN con la formulación compresible de la invención. Además, los comprimidos que tienen estas propiedades mecánicas tienen también propiedades de disolución aceptables.

### Ejemplos

En la preparación de las formulaciones de la presente invención se utilizaron procedimientos estándar de fabricación farmacéutica. La mezcla y aglomeración en seco se llevó a cabo en un granulador de alto cizallamiento fabricado por Fielder. La molienda en húmedo se llevó a cabo en un molino húmedo fabricado por COMIL. El secado en lecho fluido se llevó a cabo en un secador de lecho fluido a escala de laboratorio fabricado por Glatt Air Technology. Las operaciones de clasificación y tamizado se realizaron en un equipo de tamizado operado manualmente que tiene funcionalidad de acuerdo con la práctica estándar de la industria farmacéutica. Las operaciones de molienda en seco se realizaron en un molino a escala de laboratorio fabricado por COMIL y equipado con un tamiz de 1,4 mm (14 mallas).

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales utilizados en las formulaciones eran artículos comerciales que cumplían los requerimientos actuales de la Farmacopea/Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP/NF).

El ingrediente farmacéutico activo (API) utilizado en la preparación de las formulaciones de los ejemplos se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en cada una de las solicitudes, Solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N° 60/789.280 y Solicitud provisional de los Estados Unidos N° 60/919.666, presentadas el 22 de marzo de 2007.

El API utilizado en los ejemplos es la Forma I de la sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que tiene picos característicos de difracción de rayos X en polvo presentes en un ángulo de difracción igual a los mostrados en la Tabla II, expresados en términos de  $2\theta$  (todos los valores reflejan una exactitud de  $\pm 0,2$ ) con el espaciado de la red "d" asociada (en angstroms) y las intensidades relativas de los picos ("RI"):

Tabla II

Ángulo de difracción ( $2\theta, \pm 0,2$ )	RI	Espaciado de la red ( $\text{Å} \pm 0,04$ )
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

## Ejemplo I –Formulación de polvo adecuada para comprimir

Se preparó una formulación de polvo adecuada para proporcionar comprimidos por compresión directa poniendo en un granulador Fielder 100 mg del API descrito antes que había sido clasificado por tamaño de partícula a través de un tamiz de 850 micras (20 mallas). Se añadieron al API 25 mg de celulosa microcristalina Avicel PH101, 51,25 mg de lactosa monohidratada (grado impalpable, NF - Formost Farms, usada como se recibe), y 5 mg de croscarmelosa sódica (FMC, grado NF/Ph. Eur.). Se puso en funcionamiento el granulador para mezclar en seco los constituyentes y proporcionar una mezcla homogénea. Después de obtener una mezcla homogénea se aglomeró el polvo mezclado en seco operando el granulador utilizando un fluido de granulación que consiste en 12,5 mg de povidona K30 disuelta en 62,5 ml de agua destilada. Se hizo funcionar el granulador para aglomerar el polvo hasta que se observaron pequeños gránulos sin pérdida de polvo.

Se descargó el polvo aglomerado húmedo en un molino húmedo COMIL y se molió en húmedo para obtener un granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 2 mm. El granulado molido húmedo se transfirió a un secador de lecho fluido Glatt Air Technologies y se secó hasta que el granulado tuvo un contenido de humedad residual inferior a 5,0 % en peso por pérdida por desecación, después se molió en seco en el molino de laboratorio COMIL para obtener un granulado con un tamaño medio de partícula de 250 micras y una distribución de tamaño de partícula de 50 micras a 850 micras. Se encontró que el granulado obtenido de este modo tiene una densidad aparente de 0,55 g/ml y una densidad compactada de 0,70 g/ml.

El granulado molido preparado antes (192 mg) se cargó en un granulador Fielder junto con 47,5 mg de celulosa microcristalina Avicel PH102 y 7,5 mg de croscarmelosa sódica (ambas de FMC, grado NF/Ph. Eur, usadas como se reciben), y se hizo funcionar el granulador para obtener una mezcla homogénea de los constituyentes secos. Cuando se hubo obtenido un polvo homogéneo, se añadieron al granulador 1,25 mg de estearato de magnesio (Mallinckrodt, NF, no bovino, clasificado a través de un tamiz de 850 micras (20 mallas) antes de su uso) y se mezclaron hasta que se obtuvo un polvo homogéneo.

## Ejemplo 2a - Preparación de comprimidos

Se prepararon núcleos de comprimidos conteniendo cada uno 100 mg de API, poniendo una alícuota de 250 mg del polvo preparado en el Ejemplo 1 anterior en una máquina de comprimir (Key Press) equipada con una matriz de forma oval (Elizabeth Carbide) y comprimiendo el polvo en un comprimido. Se analizaron estos comprimidos en cuanto a dureza (fuerza de rotura) en condiciones de ensayo elegidas de acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica (véase USP capítulo 1217) y se encontró que tienen una dureza entre 10 kp y 16 kp y se analizaron en cuanto a la friabilidad en condiciones de ensayo elegidas de acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica (véase USP capítulo 1216) y se encontró que tienen una friabilidad inferior a 0,8 %.

De la misma manera, se prepararon los núcleos de comprimidos conteniendo cada uno 100 mg de API poniendo una alícuota de 250 mg del polvo preparado en el Ejemplo 1 anterior en la máquina de comprimir equipada con una matriz de forma de hoja (Elizabeth Carbide), y comprimiendo el polvo en un comprimido que tiene una dureza de 10 kp a 16 kp. Estos comprimidos de forma de hoja se analizaron en cuanto a dureza (fuerza de rotura) en condiciones de ensayo elegidas de acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica (véase USP capítulo 1217) y se encontró que tienen una dureza entre 10 kp y 16 kp. Se analizaron estos comprimidos en cuanto a la friabilidad en condiciones de ensayo elegidas de acuerdo con los estándares de la industria farmacéutica (véase USP capítulo 1216) y se encontró que tienen una friabilidad inferior a 0,8 %.

Se seleccionaron para el ensayo de disolución un número de comprimidos de forma oval preparados anteriormente. Se utilizó un aparato 2 de la USP con agitador de paletas para el ensayo de disolución. Se determinó el perfil medio de disolución de 6 muestras en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5 utilizando el aparato 2 de la USP con agitador de paletas sin plomos, operado a 75 RPM. Los resultados de estos ensayos de disolución se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (min)	Media (% liberado del ingrediente activo presente inicialmente)	Intervalo del % de ingrediente activo liberado en 6 muestras
10	92 %	89-95 %
20	97 %	95-101 %
30	97 %	96-101 %
45	98 %	96-102 %
60	100 %	97-103 %

Estos datos muestran que los comprimidos por compresión directa tienen dureza y friabilidad aceptables, y también tienen propiedades de disolución aceptables.

#### Ejemplo 2b – Recubrimiento de los comprimidos

- 5 Se preparó una dispersión acuosa que comprende 20 % p/p de Opadry II white (Colorcon, usado como se recibe) en agua purificada. Los núcleos de comprimidos ovales de 250 mg preparados en el Ejemplo I se recubrieron en un bombo de recubrimiento completamente perforado ajustando la temperatura y el caudal del aire de entrada y el caudal del aire de salida para mantener la temperatura del lecho del producto a una temperatura entre 45 °C y 50 °C. Se continuó el rociado hasta que se hubo aplicado un peso de recubrimiento del 3,0 % a los núcleos de comprimidos.

- 10 Se seleccionaron para el ensayo de disolución un número de los comprimidos recubiertos preparados de este modo. Se utilizó un aparato 2 de la USP con agitador de paletas para el ensayo de disolución. Se determinó el perfil de disolución medio de 6 muestras en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5 utilizando el aparato 2 de la USP con agitador de paletas sin plomos, operado a 75 RPM. Los resultados de estos ensayos de disolución se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo (min)	Media (% liberado del ingrediente activo presente inicialmente)	Intervalo del % de ingrediente activo liberado en 6 muestras
10	93 %	94-92 %
20	98%	95-100 %
30	98 %	95-100 %
45	99 %	96-101 %
60	100 %	97-102 %

Estos datos demuestran que los comprimidos recubiertos tienen las mismas propiedades de disolución aceptables que los núcleos no recubiertos.

- 20 Se encontrará que la administración de un número suficiente de los comprimidos preparados antes que proporcione un nivel sérico terapéuticamente eficaz del API será eficaz para tratar y/o prevenir las náuseas y/o la emesis en un paciente que necesita dicho tratamiento y/o prevención.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en polvo que comprende: (a) un granulado que comprende: al menos una sal cristalina de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, celulosa microcristalina intragranular, en donde opcionalmente la celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula inferior a 70 micras, lactosa monohidratada, un primer disgregante, y un aglutinante; y mezclados en seco con éstos (b) celulosa microcristalina extragranular, en donde opcionalmente la celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula superior a 70 micras, un segundo disgregante, y estearato de magnesio, en donde opcionalmente la relación ponderal del primer disgregante al segundo disgregante es de aproximadamente 1:1,5 y en donde la formulación proporciona, después de compresión en una máquina de comprimir, un comprimido que tiene una dureza de al menos 10 kp.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho primer disgregante y dicho segundo disgregante son croscarmelosa sódica.
3. La formulación de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho aglutinante se selecciona entre povidona K30, almidón pregelatinizado e hipromelosa 2910, 6 cps, en donde: (a) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es almidón, éste se utiliza en una cantidad que proporciona a la formulación del producto de 10 % en peso a 20 % en peso de almidón; (b) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es povidona K30, ésta se utiliza en una cantidad que proporciona a la formulación del producto de 3 % en peso a 10 % en peso de povidona K30; y (c) cuando el aglutinante utilizado para formar el granulado es hipromelosa 2910, 6 cps, ésta se utiliza en una cantidad que proporciona a la formulación del producto de 3 % en peso a 6 % en peso de hipromelosa 2910, 6 cps.
4. Un granulado que comprende una forma cristalina I de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, celulosa microcristalina intragranular, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica intragranular y povidona K30 como aglutinante, en donde el granulado tiene una densidad aparente de 0,54 g/ml a 0,57 g/ml y una densidad compactada de 0,67 g/ml a 0,7 g/ml.
5. Una formulación en polvo compresible que comprende el granulado de la reivindicación 4., mezclado en seco con celulosa microcristalina extragranular, croscarmelosa sódica extragranular, y estearato de magnesio, en donde la cantidad total de croscarmelosa sódica utilizada en la formulación es de 2 % en peso a 8 % en peso y la relación ponderal de la croscarmelosa sódica intragranular a la extragranular es de 1:1 a 1:1,5, y en donde la formulación proporciona, después de compresión directa en una máquina de comprimir, un comprimido que tiene una dureza de al menos 10 kp.
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la celulosa microcristalina intragranular se utiliza en una cantidad que comprende de 8 % en peso a 20 % en peso de la formulación del producto, y en donde opcionalmente la celulosa microcristalina intragranular se utiliza en una cantidad que comprende de 19 % en peso a 40 % en peso.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho granulado se prepara por un procedimiento que comprende:
- (a) la mezcla en seco de:
- (i) una forma cristalina I de sal hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (API);
- (ii) celulosa microcristalina intragranular que tiene un tamaño medio de partícula inferior a 70 micras, en donde opcionalmente la celulosa microcristalina intragranular está presente en una cantidad que es aproximadamente el 25 % en peso de la cantidad de API;
- (iii) lactosa monohidratada (grado impalpable), en donde opcionalmente la cantidad de lactosa monohidratada presente es de 51 % en peso a 52 % en peso de la cantidad de API; y
- (iv) croscarmelosa sódica intragranular,
- para proporcionar un primer polvo mezclado en seco;
- (b) la aglomeración del primer polvo mezclado en seco preparado en la Etapa "a" en un granulador de alto cizallamiento utilizando un fluido de granulación que comprende agua y povidona K-30;
- (c) la formación de un granulado por molienda húmeda del aglomerado preparado en la Etapa "b", realizando opcionalmente el procedimiento de molienda húmeda hasta la producción de un granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 2 mm;
- (d) el secado del granulado molido húmedo procedente de la Etapa "c" y realizando opcionalmente el procedimiento de secado hasta que el granulado secado tenga un contenido en humedad inferior al 3,0 % en peso; y
- (e) la molienda en seco del granulado secado procedente de la Etapa "d" para proporcionar un granulado que tiene un tamaño medio de partícula de 250 micras.

8. La formulación de la reivindicación 7, en donde el primer polvo mezclado en seco contiene croscarmelosa sódica intragranular en una cantidad que es aproximadamente el 5,0 % en peso de la cantidad de API contenida en el primer polvo mezclado en seco.

5 9. La formulación de la reivindicación 7 u 8, en donde dicho primer polvo mezclado en seco aglomerado preparado en la Etapa "b" contiene una cantidad de povidona K30 que es aproximadamente el 12,5 % en peso de la cantidad de API.

10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el granulado seco de la Etapa "d" tiene una densidad aparente de 0,54 g/ml a 0,57 g/ml y una densidad compactada de 0,67 g/ml a 0,7 g/ml.

10 11. La formulación de la reivindicación 4, en donde dicha sal cristalina hidrocloreuro monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona proporciona un perfil de difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes picos característicos expresados en términos de ángulo de difracción (en 2 θ, todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2): 16,1; 18,4; 21,6; 23,5.

15 12. Un comprimido preparado por compresión directa de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5, en donde dicho comprimido tiene una dureza de 10 kp a 16 kp y una friabilidad inferior a 0,8 %, y en donde, opcionalmente, dicho comprimido comprende una configuración que incluye proyecciones tabulares.

20 13. El comprimido de la reivindicación 12, que comprende una cantidad de sal cristalina hidrocloreuro monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que proporciona una dosis de 100 mg del hidrocloreuro monohidratado que proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5 determinado utilizando el aparato 2 de la USP con agitador de paletas, sin plomos, operado a 75 RPM y en donde opcionalmente dicho comprimido comprende además un recubrimiento de película.

Tiempo (min)	Media del % liberado del ingrediente activo presente inicialmente	Intervalo del % de ingrediente activo liberado
10	92 %	89-95 %
20	97 %	95-101 %
30	97 %	96-101 %
45	98 %	96-102 %
60	100 %	97-103 %

25 14. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende una cantidad de la sal cristalina hidrocloreuro monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que proporciona una dosis de 100 mg del hidrocloreuro monohidratado que proporciona el siguiente perfil de disolución en 900 mL de medio de disolución que comprende solución de dodecilsulfato de sodio al 0,25 % tamponada con acetato de sodio 0,05 M a pH 4,5 determinado utilizando el aparato 2 de la USP con agitador de paletas, sin plomos, operado a 75 RPM.

Tiempo (min)	Media del % liberado del ingrediente activo presente inicialmente	Intervalo del % de ingrediente activo liberado
10	93 %	92-94 %
20	98%	95-100 %
30	98 %	95-100 %
45	99 %	96-101 %
60	100 %	97-102 %

15. El uso del comprimido de la reivindicación 13 o 14, o el uso de la formulación de la reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la emesis y/o las náuseas en un mamífero.

30 16. El comprimido de la reivindicación 13 o 14, o la formulación de la reivindicación 8, para uso en el tratamiento y/o prevención de la emesis y/o de las náuseas en un mamífero.

17. La formulación de la reivindicación 1, en donde el primer disgregante y el segundo disgregante comprenden croscarmelosa sódica, y la cantidad total de croscarmelosa sódica usada en la formulación es de 2 % en peso a 8 %

en peso, y la relación ponderal de la cantidad del primer disgregante al segundo disgregante utilizada es de 1:1 a 1:1.5.

18. La formulación de la reivindicación 1, en donde la celulosa microcristalina intragranular se usa en una cantidad que comprende de 8 % en peso a 20 % en peso de la formulación del producto.

5 19. Un comprimido que comprende: (a) un granulado que comprende al menos una sal cristalina hidrocloreto monohidratado de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; celulosa microcristalina intragranular; lactosa monohidratada; disgregante intragranular; y un aglutinante, y (b) celulosa microcristalina extragranular; disgregante extragranular; y estearato de magnesio, en donde dicho comprimido tiene una dureza de al menos 10 kp y una friabilidad inferior a 0,8 %.

10 20. El comprimido de la reivindicación 19, en donde el disgregante intragranular y el disgregante extragranular comprenden croscarmelosa sódica.

21. El comprimido de la reivindicación 19 o 20, en donde la celulosa microcristalina intragranular se deriva de un polvo que tiene un diámetro medio de partícula inferior a 70 micras.

15 22. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde la celulosa microcristalina extragranular se deriva de un polvo que tiene un diámetro medio de partícula superior a 70 micras.