

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 384**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11003866 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2524688**

54 Título: **Composición de liberación modificada que comprende ranolazina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2013

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**SAHIN, HULYA y
WEBER, BIRGIT, DR.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 384 T3

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

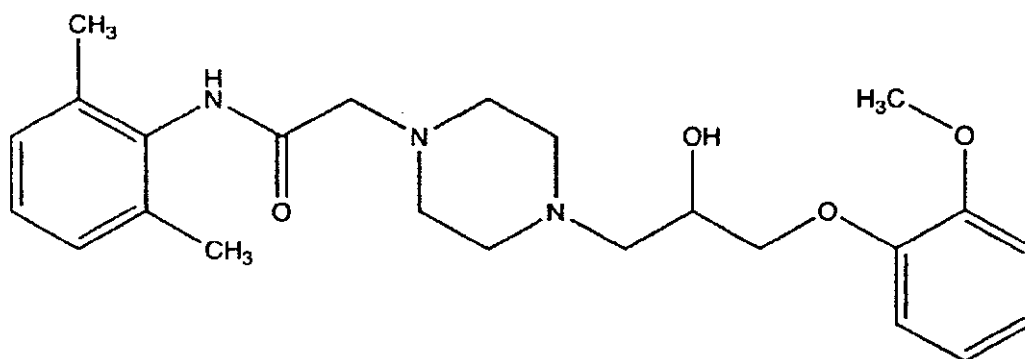
DESCRIPCIÓN

Composición de liberación modificada que comprende ranolazina

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere esencialmente a una composición farmacéutica que comprende ranolazina y HPMC-AS, adecuada para liberación modificada, a un procedimiento para preparar tal composición farmacéutica y al uso de HPMC-AS para preparar una composición farmacéutica para tratamiento de la angina e insuficiente suministro de sangre al corazón.

Se ha dado cuenta de que la ranolazina, (RS)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]piperazin-1-il]acetamida, tiene la fórmula química $C_{24}H_{33}N_3O_4$ y la estructura química (I) siguiente:



fórmula (I)

10

En el documento WO 2006/074398 A2 se menciona que la ranolazina se puede usar, por ejemplo, en el tratamiento de muchos estados de enfermedad, incluidos fallo cardíaco, arritmia, angina, diabetes, infarto de miocardio y claudicación intermitente.

15

La vía actualmente preferida para administración es la oral, por lo que una forma típica es un comprimido. Los primeros comprimidos adolecían de una solubilidad relativamente alta de la ranolazina al pH existente en el estómago y su corta semivida en el plasma. Esto da por resultado una absorción y una eliminación rápidas, causando grandes fluctuaciones en la concentración en plasma. Para eludir estos problemas, el documento EP 1 109 558 B 1 da a conocer composiciones de ranolazina de liberación sostenida a administrar a un paciente una vez o dos veces al día mientras que se mantiene la ranolazina en el plasma a niveles mínimamente eficaces sin fluctuaciones pico. Esto se logra usando una dosificación farmacéutica de liberación sostenida que comprende como mínimo 50% en peso de ranolazina y como mínimo un aglutinante que depende del pH.

20

El documento antes mencionado WO 2006/074398 A2 también da cuenta de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la liberación sostenida del ingrediente farmacéutico activo. Una de las composiciones comprende 35-49% de ranolazina, un aglutinante que depende del pH, un aglutinante que no depende del pH y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

Como se revela en la descripción y los ejemplos de los dos documentos WO 2006/074398 A2 y EP 1 109 558 B1, es esencial usar un copolímero de ácido metacrílico parcialmente neutralizado o un ftalato de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa o polivinilpirrolidona como aglutinante dependiente del pH.

30

El documento WO 01/60 348 da cuenta de composiciones de liberación sostenida que comprenden ranolazina y HPMC.

Se puso de manifiesto que la estabilidad de la ranolazina en una composición de ranolazina de liberación sostenida que comprende uno o varios de los aglutinantes que dependen del pH antes mencionados no es ideal dado que, en especial en condiciones de tensión, es perceptible una degradación significativa de la ranolazina. La degradación de la ranolazina puede conducir a una uniformidad del contenido indeseablemente baja, que da por resultado velocidades de disolución y una biodisponibilidad impredecibles e irreproducibles.

35

Por tanto, hay necesidad de composiciones farmacéuticas y procedimientos para su fabricación que no presenten los inconvenientes antes mencionados. Preferiblemente se deben proporcionar composiciones farmacéuticas que tengan mejoradas propiedades tales como estabilidad, uniformidad del contenido, que estén bien definidas, con velocidades de disolución predecibles y reproducibles y biodisponibilidad. Tal composición farmacéutica debe

poder producirse a gran escala de manera económicamente beneficiosa.

Sumario de la invención

5 De acuerdo con la presente invención, los anteriores objetivos se alcanzan preferiblemente mediante composiciones específicas de ranolazina que comprenden como excipiente una sustancia específica no erosionable. Además, los inconvenientes anteriores se pueden eludir mediante un procedimiento para producir tales composiciones.

Así, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende

(a) ranolazina, y

(b) acetato succinato de hipromelosa (HPMC-AS).

10 Se ha encontrado que la composición farmacéutica de la presente invención puede ser sorprendentemente estable durante un largo período de tiempo incluso en condiciones comunes de tensión. La administración de la composición farmacéutica de la presente invención da por resultado una fluctuación ventajosamente baja del nivel en sangre, lo que significa que se pueden evitar los períodos de sobredosis terapéuticas transitorias seguidas de un período terapéutico de infradosis.

15 Además, la composición farmacéutica de la presente invención se libera en el tracto gastrointestinal del paciente, pero no en el estómago, evitando así el “estómago nervioso” o náuseas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para fabricar la composición farmacéutica de la presente invención, preferiblemente en forma de un comprimido de liberación modificada. El procedimiento para fabricar una composición farmacéutica comprende las etapas de

20 (1-I) mezclar los componentes (a), (b) y opcionalmente una sustancia (c) formadora de poros,

(1-II) añadir agua a la mezcla,

(1-III) granular en húmedo la mezcla,

(1-IV) secar y opcionalmente moler los gránulos,

(1-V) opcionalmente añadir otros excipientes (d),

25 (1-VI) opcionalmente comprimir la composición a comprimido, y

(1-VII) opcionalmente revestir el producto con una película.

Otro objeto de la presente invención es el uso de HPMC-AS para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la angina de pecho y el suministro sanguíneo insuficiente al corazón.

Descripción detallada de la invención

30 En lo que sigue se dan explicaciones referentes a la composición farmacéutica de la presente invención. Sin embargo, estas explicaciones también se pueden aplicar a procedimientos de fabricación de la forma farmacéutica, tal como el comprimido de liberación modificada de la presente invención y al uso de la presente invención.

35 En la presente solicitud, el término “liberación modificada” se puede usar en general conforme a lo definido en le USP. Preferiblemente, las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas cuyas características de liberación del fármaco logran objetivos terapéuticos o convenientes que no consiguen las formas de liberación inmediata. Generalmente, las formas de liberación inmediata (IR) se señala que liberan al menos 70% del fármaco en 1 hora o menos. El término “liberación modificada” puede comprender liberación retardada, liberación prolongada, liberación sostenida, liberación extendida y/o liberación controlada.

40 Liberación retardada indica que el fármaco (=ranolazina) no se libera inmediatamente después de la administración sino más tarde, preferiblemente se libera menos del 10% en dos horas después de la administración.

45 Liberación prolongada indica que el fármaco (=ranolazina) se proporciona para ser absorbido durante un período de tiempo más largo que en el caso de las formas de IR, preferiblemente durante aproximadamente 2 a 24 horas, en particular durante 3 a 12 horas.

Liberación sostenida indica una liberación inicial del fármaco (=ranolazina) suficiente para proporcionar una dosis terapéutica pronto después de la administración, preferiblemente dentro de 2 horas después de la administración, y luego una liberación gradual durante un período de tiempo extenso, preferiblemente durante aproximadamente 3

a 18 horas, en particular de 4 a 8 horas.

Liberación extendida indica una liberación lenta del fármaco (=ranolazina) de manera que las concentraciones en plasma se mantienen a nivel terapéutico durante un período de tiempo de entre 6 y 36 horas, preferiblemente entre 8 y 24 horas.

- 5 Formas farmacéuticas de liberación controlada son las de liberación del fármaco (=ranolazina) a una velocidad constante y que proporcionan concentraciones en plasma que se mantienen esencialmente invariables con el tiempo.

En una realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una composición farmacéutica que tiene propiedades de liberación sostenida.

- 10 En esta solicitud, los perfiles de liberación se determinan generalmente de acuerdo con el procedimiento de liberación de USP 31-NF 26, aparato 2 (paletas) a 50 rpm. Las mediciones se realizan a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, en HCl 0,1 (pH 1,2).

En una realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una composición farmacéutica sólida.

- 15 El término ranolazina (componente (a)), tal como se usa en la presente invención, se refiere al compuesto representado por la fórmula I (base libre) o a su forma ácida o su forma básica. Esto significa que "ranolazina", tal como se usa en la presente invención, se puede referir también a sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como las descritas en el documento WO 02/096909 A1. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferiblemente son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, las sales nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).
- 20

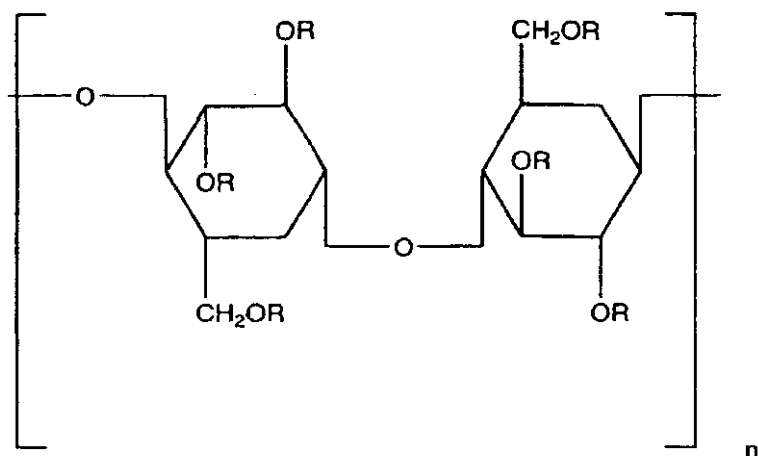
- 25 El término "ranolazina" puede referirse también a sales de adición de base estereoespecíficas de fórmula (I). Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Entre tales sales de base no tóxicas pueden figurar, no limitativamente las derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales como de N-metilglucamina (meglumina), y de alcanolamina inferior y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.
- 30

En una realización preferente de la presente invención, la ranolazina como ingrediente activo (componente (a)) se puede suministrar en forma amorfa, en forma cristalina o como mezcla de ambas formas.

- 35 En una realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender menos de 50% en peso, preferiblemente de 35 a 49% en peso de ranolazina, en relación al peso total de la composición farmacéutica y sobre la base de ranolazina en forma de la base libre, esto es, como se muestra en la fórmula (I) anterior.

- 40 En una realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender de 50 a 800 mg, más preferiblemente de 150 a 600 mg, aún más preferiblemente de 250 a 500 mg, en particular de 300 a 450 mg de ranolazina, en relación al peso total de la composición farmacéutica y sobre la base de ranolazina en forma de la base libre, esto es, como se muestra en la fórmula (I) anterior.

- 45 La composición farmacéutica de la presente invención contiene acetato succinato de hipromelosa (b), que en lo que sigue se denomina HPMC-AS. El HPMC-AS se puede denominar también acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. El HPMC-AS puede considerarse material no erosionable. HPMC-AS preferiblemente puede ser adecuado como agente de control. Se considera que el HPMC-AS es un derivado de HPMC parcialmente esterificado que tiene la siguiente estructura química (II),



fórmula (II)

en la que R se selecciona de H, CH₃, CH₂CH(CH₃)OH, COCH₃, COCH₂CH₂COOH, CH₂CH(CH₃)OCOCH₃, y CH₂CH(CH₃)OCOCH₂CH₂COOH. La relación de sustitución de acetilo a succinoilo puede ser de 8:15 a 12:7.

5 En una realización preferente, el HPMC-AS puede describirse como que proporciona un andamiaje (matriz) para embeber el ingrediente activo y formar una barrera física que impide que sea liberado el ingrediente activo inmediatamente de la forma de composición. Así, el material no erosionable puede tener el efecto de que el ingrediente activo se pueda liberar del andamiaje de manera continua. La liberación del fármaco desde la matriz puede ser controlada por mecanismos de la disolución así como por mecanismos controlados por la difusión. En esta primera realización el material no erosionable puede actuar como material formador de matriz.

10 Generalmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además HPMC-AS (b) como material no erosionable. Usualmente, los materiales no erosionables son materiales que son capaces de proporcionar propiedades de liberación modificada, preferiblemente debido a su solubilidad limitada, más preferiblemente debido a su solubilidad limitada en condiciones acuosas a pH 5.0. Preferiblemente, el material no erosionable (b) puede tener una solubilidad en agua inferior a 33 mg/l a una temperatura de 25°C a pH 5,0, más preferiblemente inferior a 22 mg/l, aún más preferiblemente inferior a 11 mg/l, especialmente de 0,01 a 5 mg/l. La solubilidad en agua se puede determinar de acuerdo con el procedimiento de elución en columna de la Dangerous Substances Directive (67/548/EEC), anexo V, capítulo A6. El valor del pH se puede determinar de acuerdo con Ph.Eur. 6.0, capítulo 2.2.3. El valor del pH del medio acuoso usualmente se puede lograr añadiendo HCl (o NaOH) si fuera necesario.

20 Preferiblemente, la solubilidad del material no erosionable (HPMC-AS) puede ser dependiente del pH. Se prefiere que el material no erosionable pueda tener una solubilidad en agua a 25°C a pH 7,0 de más de 25 g/l, más preferiblemente de más de 50 g/l, aún más preferiblemente de más de 500 g/l.

25 En una realización preferente, el material no erosionable (HPMC-AS) puede tener un peso molecular ponderal medio que varía de 5000 a 300000 g/mol, preferiblemente de más de 8000 a 100000 g/mol, más preferiblemente de 10000 a 500000. Además, una solución al 2% p/p de HPMC-AS en agua a pH 7,0 preferiblemente puede tener una viscosidad de más de 2 mPas, más preferiblemente de más de 5 mPas, particularmente de más de 8 mPas y de hasta 850 mPas cuando se mide a 25°C. La viscosidad puede determinarse de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.2.10. En la definición anterior, el término "solución" se puede referir también a una solución parcial (en el caso de que el polímero no se disuelva completamente en la solución). Preferiblemente el peso molecular ponderal medio se puede determinar por electroforesis en gel.

30 En una realización preferente, el HPMC-AS (b) puede estar contenido en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso, más preferiblemente de 15 a 35% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica. Si se usa una cantidad demasiado baja de HPMC-AS, las composiciones se pueden romper durante el paso por el tracto gastrointestinal y esto, a su vez, puede conducir a una liberación prematura de una gran porción del fármaco. Si se usa demasiado HPMC-AS, hay riesgo de que parte del fármaco no sea suficientemente liberada del comprimido.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además una sustancia (c) formadora de poros. El término "agente de canalización" se puede usar en la técnica simultáneamente al de sustancia formadora de poros (c) de la presente invención. Puesto que la sustancia formadora de poros

generalmente puede ser soluble en el tracto gastrointestinal y se lixivia a partir de la composición farmacéutica, la sustancia formadora de poros se puede describir como que tiene el efecto de formar poros, tales como pequeños agujeros, en el comprimido, a través de los cuales se puede liberar el ingrediente activo de la matriz del comprimido de manera controlada.

5 La sustancia formadora de poros (c) de la presente invención puede tener preferiblemente una solubilidad en agua de 30 g/l a 3000 g/l a una temperatura de 25°C y, más preferiblemente, de 150 mg/l a 300 g/l. La solubilidad en agua se puede determinar de acuerdo con el procedimiento de elución en columna de la Dangerous Substances Directive (67/548/EEC), anexo V, capítulo A6.

10 En una realización de la presente invención, la sustancia formadora de poros (c) de la presente invención se puede seleccionar entre sustancias orgánicas, en particular sustancias orgánicas que son sólidas a 30°C y que tienen la solubilidad en agua antes mencionada. Como sustancias formadoras de poros (c) se pueden preferir alcoholes de azúcares como manitol, sorbitol, xilitol, isomaltita y monosacáridos y disacáridos como lactosa. Como sustancia formadora de poros (c) puede ser especialmente preferido el manitol.

15 Preferiblemente, la sustancia formadora de poros (c) puede ser un sólido en partículas. Preferiblemente, además el diámetro medio de partícula (D_{50}) de la sustancia formadora de poros (c) puede ser de entre 10 y 200 μm , más preferiblemente de entre 20 y 175 μm , aún más preferiblemente de entre 30 y 100 μm y, muy preferiblemente, de entre 35 y 65 μm .

20 La expresión "diámetro medio de partícula" se refiere en el contexto de esta invención al valor D_{50} del diámetro de partícula medio en volumen determinado por difracción de láser. En particular se usó un Malvern Instruments Mastersizer 2000 para determinar el diámetro (medición en húmedo con ultrasonido en 60s, 2.000 rpm, preferiblemente dispersión en parafina, realizándose la evaluación de acuerdo con el modelo de Fraunhofer). El diámetro medio de partícula, designado también valor D_{50} de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula al que el 50% en volumen de las partículas tiene un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor D_{50} . Análogamente, el 50% en volumen de las partículas que tienen un diámetro mayor que el diámetro D_{50} .

25 El contenido de la sustancia formadora de poros (c) en la composición farmacéutica puede ser de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso, más preferiblemente de 15 a 35% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.

30 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además al menos un excipiente (d) seleccionado entre lubricantes (d1), desintegrantes (d2), tensioactivos (d3), agentes deslizantes (d4), agentes antiadherentes (d5), plastificantes (d6) y mezclas de los mismos.

35 La función de los lubricantes (d1) es asegurar que la formación del comprimido y su eyección pueda realizarse con una baja fricción entre el sólido y la pared del molde. Preferiblemente, el lubricante es un estearato o ácido graso, más preferiblemente un estearato de un metal alcalinotérreo, tal como estearato magnésico. El lubricante puede estar presente en una cantidad de 0 a 2% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1,0% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica. Generalmente, los lubricantes aumentan la capacidad de deslizamiento del polvo.

40 En una realización preferente de esta invención se puede usar un lubricante (d1). En una realización preferente de la presente invención se puede usar como lubricante (d1) estearato magnésico.

45 Se señala que los desintegrantes (d2) son compuestos que intensifican la capacidad de la forma farmacéutica, preferiblemente la capacidad del comprimido, cuando se pone en contacto con un líquido, preferiblemente agua, de romperse en pequeños fragmentos. Preferiblemente, los desintegrantes (d2) pueden ser carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato sódico (por ejemplo Explotab®), polisacárido de hinchamiento, por ejemplo polisacárido de soja, carrogenano, agar, pectina, almidón y sus derivados, proteínas, por ejemplo formaldehído-caseína, bicarbonato sódico o sus mezclas. Los desintegrantes se pueden usar en una cantidad de 0 a 20% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.

50 Los tensioactivos (d3) se pueden considerar como sustancias que rebajan la tensión interfacial entre dos fases, permitiendo o habilitando así la formación de dispersiones o actuando como solubilizador. Los tensioactivos corrientes son alquilsulfatos (por ejemplo laurilsulfato sódico), sales de alquiltrimetilamonio, alcoholétoxilatos y similares. Los tensioactivos se pueden usar en una cantidad de 0,05 a 2% en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.

Los agentes deslizantes (d4) son sustancias usadas para mejorar la capacidad de deslizamiento. Tradicionalmente se usó talco como deslizante, pero hoy en día ha sido reemplazado casi totalmente por sílice coloidal (por ejemplo,

Aerosil®). Preferiblemente, el agente deslizante (d4) está presente en una cantidad de hasta 3% en peso en relación al peso total de la composición farmacéutica. Preferiblemente, la sílice tiene una superficie específica de 50 a 400 m²/g, medida por adsorción de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.26, procedimiento multipunto, determinación volumétrica.

5 En una realización preferente de la presente invención se puede usar dióxido de silicio como agente deslizante (d4).

Generalmente, los agentes antiadherentes (d5) son sustancias que previenen la adherencia de la masa de comprimidos al molde de compresión. Además, los agentes antiadherentes pueden aumentar el brillo de un comprimido. El agente antiadherente puede ser, por ejemplo, talco, estearato magnésico, parafina y similares.

10 Además, el agente antiadherente (d5) puede estar presente en cantidades de 0 a 5% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.

Los plastificantes (d6) se considera generalmente que son compuestos capaces de rebajar la temperatura de transición vítrea (Tg) de un material no erosionable, preferiblemente de rebajar la Tg de 1 a 50°C. Los plastificantes (d6) pueden ser compuestos de bajo peso molecular (que tienen un peso molecular de 50 a 500 g/mol) y pueden comprender como mínimo un grupo hidrófilo. Son ejemplos de plastificantes adecuados sebacetato de dibutilo (DBS) Myacet® (monoglicéridos acetilados), triacetina (GTA), ésteres del ácido cítrico, como citrato de acetiltriethyl (ATEC) o citrato de triethyl (TEC), propilenglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo o mezclas de los mismos.

En cuanto a los excipientes farmacéuticamente aceptables antes mencionados, la solicitud se refiere en general a "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por H.P. Fiedler, 5ª edición, Editio Cantor Verlag, Aulendorf y adiciones anteriores, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, y Pharmaceutical Press, Londres.

A este respecto, se señala en general que, debido a la naturaleza de los excipientes farmacéuticos, no se puede excluir que un cierto compuesto satisfaga los requerimientos de más de uno de los componentes (d1) a (d6). Sin embargo, para permitir una distinción no ambigua, se prefiere en la presente invención que un compuesto, el mismo compuesto farmacéutico, sólo se use como uno de los compuestos (d1) a (d6). Por ejemplo, si como lubricante (d1) se usa estearato magnésico, no se usa adicionalmente como agente antiadherente (d5), aunque el estearato magnésico tiene también un cierto efecto antiadherente.

En otra realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención está en forma de un comprimido, preferiblemente un comprimido de matriz.

30 En otra realización preferente más de la presente invención, la dureza del comprimido es de 40 a 350 N, más preferiblemente de 50 a 325 N, aún más preferiblemente de 75 a 300 N, en particular de 85 a 275 N, habiéndose medido la dureza de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.8.

Sorprendentemente se ha encontrado que la dureza del comprimido de acuerdo con la presente invención da por resultado un perfil de disolución superior del fármaco.

35 Además, los comprimidos resultantes pueden tener preferiblemente una aptitud para ser reducidos a polvo de menos de 5%, preferiblemente de menos de 2% y, especialmente, de menos de 1%. La capacidad de reducción a polvo se determina de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.7. La capacidad de ser reducido a polvo en general se refiere al comprimido sin revestimiento.

40 Finalmente, los comprimidos de la presente invención preferiblemente pueden tener una "uniformidad de contenido" de 90 a 110%, más preferiblemente de 95 a 105%, especialmente de 98 a 102% del contenido medio. La "uniformidad de contenido" se determina de acuerdo con Ph.Eur. 6.0, capítulo 2.9.6.

En otra realización preferente, el comprimido de acuerdo con la presente invención está revestido con una película de revestimiento (e).

En la presente son posibles los tres siguientes tipos de revestimiento de película:

- 45
- revestimiento de película sin efectuar la liberación del ingrediente activo (preferido)
 - revestimientos de película resistentes a los jugos gástricos,
 - revestimientos de retardo

Se prefieren los revestimientos de película que no efectúan la liberación del ingrediente activo. En los revestimientos resistentes a los jugos gástricos, la solubilidad depende del pH del medio del entorno. Usualmente, los revestimientos de retardo son insolubles (preferiblemente de una solubilidad a 25°C de menos de 10 mg/ml).

En general, los revestimientos de película se pueden preparar usando derivados de celulosa, poli(met)acrilato,

polivinilpirrolidona, poli(acetatoftalato de vinilo), y/o goma laca, o cauchos naturales tales como carragenano.

Son ejemplos preferidos de revestimientos que no liberan el ingrediente activo los que incluyen poli(met)acrilato, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de los mismos. Estos polímeros pueden tener un peso molecular medio de 10.000 as 150.000 g/mol.

Entre los ejemplos de revestimientos resistentes a los jugos gástricos pueden figurar acetatoftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) y poli(acetatoftalato de vinilo) (PVAP). Entre los ejemplos de revestimientos de demora figuran etilcelulosa (EC, comercialmente asequible como, por ejemplo, Surelease®) y poli(met)acrilato (asequible comercialmente como, por ejemplo, Eudragit®RL o RS y L/S.

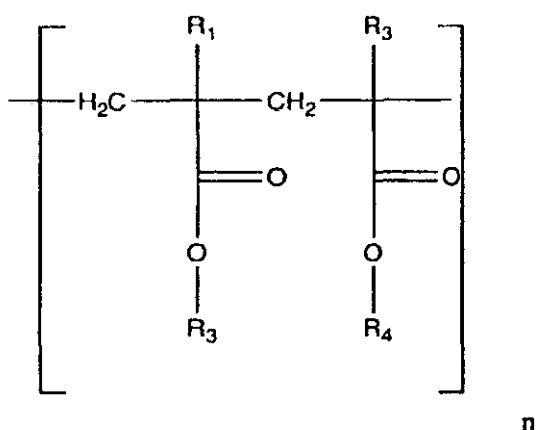
El revestimiento puede estar exento de ingrediente activo. Pero también es posible que el revestimiento contenga ingrediente activo (ranolazina). En tal caso, esa cantidad de ingrediente activo actuaría como dosis inicial. En tal caso, el revestimiento (e) puede comprender preferiblemente de 1 a 45% en peso, preferiblemente de 5 a 35% en peso, muy preferiblemente de 10 a 30% en peso de ranolazina, en relación a la cantidad total de ranolazina contenida en el comprimido. En esta solicitud, el revestimiento preferiblemente es un revestimiento que no libera ranolazina.

En el caso de que el revestimiento de película no contenga ranolazina (que es lo preferido), puede tener un espesor de 2 µm a 100 µm, preferiblemente de 20 a 60 µm. En el caso de un revestimiento que contiene ranolazina, el espesor del revestimiento usualmente es de 10 a 2 µm, preferiblemente de 50 a 500 µm.

El revestimiento (e) preferente puede comprender

- (e1) agente formador de película,
- (e2) lubricante,
- (e3) tensioactivo,
- (e4) agente deslizante,
- (e5) pigmento, y/o
- (e6) agua.

Dado que en una realización preferente la solubilidad del revestimiento debe estar basada en un aglutinante dependiente del pH, como agente formador de película (e1) el revestimiento puede contener preferiblemente un polímero poli(met)acrilato. Tal polímero poli(met)acrilato preferido se puede disolver fácilmente en medio ácido de pH<5 mediante formación de una sal y, por tanto, no afecta más a la desintegración del comprimido y el comportamiento de liberación. Un polímero poli(met)acrilato preferido (por ejemplo, Eudragit®E PO) puede tener la siguiente estructura química (III)



fórmula (III)

en la que R₁ y R₂ son CH₃, R₃ es (CH₂)₂N(CH₃)₂ y R₄ es CH₃ o C₄H₉. El peso molecular es de 20000 a 300000 g/mol, más preferiblemente de 30000 a 150000 g/mol y, particularmente, de 35000 a 80000 g/mol.

El revestimiento (e) preferido de acuerdo con una realización de la presente invención puede comprender, junto con el agente formador de película (e1), por ejemplo, ácido esteárico como lubricante (e2) para plastificar y disolver el

polímero, laurilsulfato sódico como tensioactivo (e3) para mojar y dispersar, talco como agente deslizante (e4), óxido de hierro amarillo y/u óxido de titanio como pigmento(s) (e5) y, opcionalmente, agua purificada.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica de liberación modificada.

5 Consecuentemente, en otra realización preferente, la composición farmacéutica de liberación modificada puede referirse a un comprimido en el que de 1 a 45% en peso, preferiblemente de 5 a 35% en peso, muy preferiblemente de 10 a 30% en peso de la cantidad total de ranolazina contenida en el comprimido puede estar presente como dosis inicial que tiene liberación inmediata, y de 55 a 99% en peso, preferiblemente de 65 a 95% en peso, muy preferiblemente de 70 a 90% en peso del ingrediente activo puede estar presente en el comprimido como composición de liberación modificada.

10 Una realización de otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de la antes mencionada composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

(1-I) proporcionar componentes (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (d),

(1-II) añadir agua y/o un disolvente y opcionalmente el excipiente (d),

15 (1-III) granular en húmedo la mezcla resultante,

(1-IV) secar y opcionalmente moler los gránulos,

(1-V) opcionalmente añadir el excipiente (d), y

(1-VI) opcionalmente comprimir la composición en comprimidos,

(1-VII) opcionalmente revestir con película los comprimidos.

20 Se describen más detalladamente en lo que sigue realizaciones preferentes de la presente invención.

En la etapa (1-I) se proporcionan los componentes (a), (b) y opcionalmente (c). Se pueden proporcionar en forma micronizada. La etapa de micronización se puede efectuar preferiblemente por molienda, como puede ser con un molino de chorro de aire. Preferiblemente, el tamaño medio de partícula D_{50} de ranolazina (a) es de 20 a 120 μm y del(los) componente(s) (b) y /o (c) de 30 a 150 μm .

25 El tamaño medio de partícula D_{50} se determina como se ha descrito antes.

Opcionalmente, los ingredientes (a), (b) y opcionalmente (c) se pueden mezclar con el fin de proporcionar una composición que tiene una distribución homogénea de ranolazina (a) en la mezcla resultante, que comprende (a), (b) y opcionalmente (c). La mezcla se puede efectuar con dispositivos de mezcla convencionales, por ejemplo, en una mezcladora de caída libre como Turbula®T 108 (Bachofen AG, Suiza). La mezcla se puede efectuar, por ejemplo, durante 1 a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos a menos de 10 minutos.

30 Generalmente, la etapa (1-II), esto es, "adición de agua y/o disolvente" a los componentes (a), (b) y opcionalmente (c) se puede realizar para formar una masa de granulación humedecida.

En la etapa (1-II) del procedimiento antes mencionado el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Generalmente, los disolventes orgánicos se pueden seleccionar entre cetonas C_{3-8} , hidrocarburos alifáticos o aromáticos C_{5-9} , opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, halógeno, un éster C_{3-6} , un alcohol C_{2-6} , éter C_{2-6} , DMAc, DMSO, NMP y mezclas de los mismos. En una realización preferente, el disolvente puede ser un alcohol C_{2-6} , preferiblemente etanol.

En la etapa (1-III), esto es, granulación en húmedo, la mezcla de la etapa (1-II) se puede amasar en una mezcladora, preferiblemente en una mezclador de fluidos o intensiva, en una mezcladora compulsiva planetaria, y llevarla luego a la forma y el tamaño deseados mediante tamizado o haciendo que pase a través de un dispositivo de disco perforado. Aquí las partículas se pueden unir unas a otras dando partículas mayores. Estos aglomerados pueden ser debidos a fuerzas físicas, preferiblemente fuerzas de van der Waals. Preferiblemente, los aglomerados de partículas no se producen por reacciones químicas.

40 Las condiciones de proceso en la etapa de granulación se seleccionan preferiblemente de manera que los granulados resultantes puedan tener un tamaño de partícula D_{50} de 50 a 750 μm , más preferiblemente de 150 a 400 μm .

El tamaño de partícula medio D_{50} se determina como se ha descrito antes.

Los gránulos obtenidos en la etapa (1-III) preferiblemente se pueden secar y opcionalmente moler en la etapa (1-IV), obteniéndose gránulos secos y uniformes, lo que permite un procesamiento posterior fácil.

La etapa (1-IV) de secado preferiblemente se puede realizar eliminando el disolvente residual. La eliminación del disolvente se puede realizar a elevada temperatura y/o a presión reducida. En una realización preferente, el disolvente se elimina a una temperatura entre 30 y 90°C, preferiblemente entre 35 y 75°C, más preferiblemente entre 40 y 60°C. Preferiblemente, el disolvente se puede eliminar a una presión de 0,01 a 900 hPa, preferiblemente de 1 a 200hPa, más preferiblemente entre 5 y 100 hPa, aún más preferiblemente de 10 a 50 hPa, en particular de 30 a 40 hPa. A escala de laboratorio, la duración de la etapa (1-IV) puede variar de 0,5 a 2 horas, preferiblemente aproximadamente 90 minutos. La eliminación del disolvente puede realizarse, por ejemplo, en un evaporador rotatorio de vacío, por ejemplo un Rotavapor Büchi®.

La etapa (1-V) puede incluir la adición opcional de al menos un excipiente (d), preferiblemente seleccionado entre lubricantes (d1), desintegrantes (d2), tensioactivos (d3), agentes deslizantes (4d), agentes antiadherentes (d5), plastificantes (d6) y mezclas de los mismos. En una realización preferente, como lubricante se puede usar estearato magnésico para reducir el gripado y la fuerza de eyección.

La etapa (1-VI) de comprimir opcionalmente la composición en comprimidos se puede realizar en una prensa rotatoria, por ejemplo en una Fette (Fette GmbH, Alemania) o una Riva® piccola (Riva, Argentina). Si se aplica una prensa rotatoria, la fuerza de compresión principal puede ser de 1 a 50 kN, preferiblemente de 3 a 40 kN, más preferiblemente de 5 a 30 kN. Los comprimidos resultantes preferiblemente pueden tener una dureza de 40 a 350 N, más preferiblemente de 50 a 325 N, aún más preferiblemente de 75 a 300 N, en particular de 85 a 275 N pudiendo medirse la dureza de acuerdo con Ph. Eur 6.0, capítulo 2.9.8.

Los comprimidos de la presente invención se pueden revestir con una película en la etapa del procedimiento (1-VII). Esta etapa (1-VII) puede comprender opcionalmente revestir con película el comprimido con un revestimiento (e) que comprende preferiblemente (e1) un agente formador de película, (e2) un tensioactivo, (e3) un lubricante, (e4) un agente deslizante, (e5) uno o varios pigmentos y (e6) agua purificada como se ha descrito aquí antes.

El revestimiento de película (e) se puede aplicar preferiblemente proyectando por atomización una solución de revestimiento sobre los comprimidos y secando luego los comprimidos. La solución de revestimiento puede comprender los excipientes antes mencionados, por lo que se prefiere un contenido de sólidos de aproximadamente 15%.

Además, como se ha descrito antes, el revestimiento de película (e) aplicado preferiblemente no debe afectar al comportamiento de desintegración y liberación. El espesor del revestimiento (e) es de 0,01 µm a 2 mm, preferiblemente de 50 a 500 µm.

El proceso de revestimiento se puede realizar en un proceso en régimen continuo con un dispositivo para revestir en bandeja o una secadora de lecho fluido. Preferiblemente el proceso de revestimiento se realiza en un dispositivo para revestir en bandeja, por ejemplo, un equipo Lödige LHC 25 (Lödige GmbH, Alemania). Si se aplica un dispositivo para revestir en bandeja, la presión de atomización puede ser de 80 a 200 kPa, preferiblemente de 100 a 150 kPa. La temperatura del producto puede ajustarse de 20 a 40°C, preferiblemente a 32-38°C.

Los perfiles de liberación de un comprimido no revestido o un comprimido revestido, estando el comprimido exento de fármaco, pueden presentar una liberación constante, determinada por el procedimiento USP (paleta). Preferiblemente, la pendiente de la liberación inicial del fármaco puede ser inferior a 0,6-0,8% por minuto.

Se señala en general que todos los comentarios hechos antes respecto a los comprimidos (composición farmacéutica) de la presente invención se aplican también al procedimiento de fabricación de tal comprimido (composición farmacéutica).

Consecuentemente, otros objetos de la presente invención pueden ser comprimidos obtenibles por cualquiera de los procedimientos descritos antes.

Todas las explicaciones dadas antes para el procedimiento de la presente invención se pueden aplicar también al comprimido de la presente invención.

En una realización preferente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser adecuada para administración una o dos veces al día, muy preferiblemente una vez al día. Alternativamente, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

50 Ejemplos

En los ejemplos siguientes se usaron los siguientes compuestos adquiribles comercialmente:

Eudragit®E PO (Evonik): copolímero de ésteres de los ácidos acrílico y metacrílico que contienen grupos amonio

terciario

Aerosil®: dióxido de silicio dispersado

Ejemplos 1 a 3: composiciones que contienen ranolazina**Ejemplo 1:** Composición farmacéutica 1

5	Ranolazina:	375 mg (sobre la base de base libre)
	HPMC-AS:	160 mg
	Manitol:	250 mg
	Estearato magnésico:	12 mg

10 Se tamizaron (malla de 1,25 mm) ranolazina, HPMC-AS y manitol en un crisol de un granulador en húmedo Diosna® P1-6 y se mezclaron durante 2 minutos. Se granuló esta premezcla, añadiendo una pequeña cantidad de agua para lograr una mezcla que tenía una consistencia fácil de manipular. Se tamizó el granulado húmedo (malla de 2 mm) y se secó durante 2 h a 40°C en una secadora de cabina. Se tamizó el granulado seco (malla de 1,25 mm) y se añadió estearato magnésico tamizado (malla de 500 µm). Se mezcló la mezcla resultante en una mezcladora de caída libre durante 5 minutos.

15 **Ejemplo 2:** Comprimido hecho de la composición farmacéutica 1

	Ranolazina:	375 mg (sobre la base de base libre)
	HPMC-AS:	160 mg
	Manitol:	250 mg
	Estearato magnésico:	12 mg

20 Se tamizaron (malla de 1,25 mm) ranolazina, HPMC-AS y manitol en un crisol de un granulador en húmedo Diosna® P1-6 y se mezclaron durante 2 minutos. Se granuló esta premezcla, añadiendo una pequeña cantidad de agua obteniéndose una mezcla que tenía una consistencia fácil de manipular. Se tamizó el granulado húmedo (malla de 2 mm) y se secó durante 2 h a 40°C en una secadora de cabina. Se tamizó el granulado seco (malla de 1,25 mm) y se añadió estearato magnésico tamizado (malla de 500 µm). Se mezcló la mezcla resultante en una mezcladora de caída libre durante 5 minutos y la mezcla inicial se comprimió a 16 kN en comprimidos.

25 **Ejemplo 3:** Revestimiento con película de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2.

Se prepararon comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2.

Revestimiento del comprimido

	Eudragit®	2,8 mg
30	Ácido esteárico	0,4 mg
	Laurilsulfato sódico	0,3 mg
	Talco	1,4 mg
	Óxido de hierro amarillo	0,7 mg
	Dióxido de titanio	0,7 mg
35	Agua purificada	33,6 mg

Se formó una suspensión acuosa de Eudragit® E PO con laurilsulfato sódico como humectante y agente dispersivo y ácido esteárico para plastificar el polímero. Se añadieron además talco como agente deslizante y finalmente colorantes para revestimientos coloreados.

40 El proceso de revestimiento se realizó en un dispositivo de revestimiento en bandeja, por ejemplo, un Lödige LHC 25 (Lödige GmbH, Alemania). La presión de proyección por atomización varía de 100 a 150 kPa. La temperatura del producto varía de acuerdo con el polímero aplicado de 32 a 38°C.

Ejemplo: Datos de la estabilidad

45 En la Tabla 1 se muestran los resultados del ensayo y los productos de degradación para ranolazina en sí, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende ranolazina y HPMC-AS así como una composición farmacéutica conocida de la técnica anterior en condiciones de tensión. Las condiciones de tensión se

definen aquí como almacenamiento a lo largo de 5 semanas a 40°C y 75% de h.r. y tapón abierto.

Tabla 1

	Ensayo (%)	Impureza mayor % (RRt)	Productos de la degradación total (%)
Ranolazina/HPMC-AS	99,9	0,062 (3,257)	0,130
Ranolazina (material en bruto)	99,6	0,066 (3,229)	0,155
Ranolazina/Eudragit® L100-55	99,6	0,065 (1,582)	0,143
Ranolazina/ftalato HPMC HP-55	99,3	0,104 (3,539)	0,235
Ranolazina/Aquacoat® CPD	99,3	0,560 (3,511)	0,779

5

Los datos anteriores demuestran claramente que la composición de ranolazina/HPMC-AS de acuerdo con la invención tiene propiedades de almacenamiento superiores en comparación con las composiciones de la técnica anterior y la ranolazina en sí. La composición de ranolazina/HPMC-AS exhibe el valor más bajo de degradación. Puesto que este valor es incluso inferior al valor de degradación de la propia ranolazina, parece que el HPMC-AS protege a API de la composición de ranolazina/HPMC-AS de la degradación.

10

Además, el importante valor del ensayo de la composición de acuerdo con la presente invención es significativamente más alto respecto a la ranolazina en sí y las composiciones que comprenden ranolazina y aglutinantes de la técnica anterior.

15

20

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende
(a) ranolazina
(b) acetato succinato de hipromelosa.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende (c) una sustancia formadora de poros.
- 10 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de ranolazina (a) es inferior a 50% en peso, preferiblemente de 35 a menos de 50% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de acetato succinato de hipromelosa (b) es de entre 10 y 65% en peso, preferiblemente entre 15 y 35% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.
- 15 5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad de sustancia formadora de poros (c) es de entre 10 y 65% en peso, preferiblemente entre 15 y 35% en peso, en relación al peso total de la composición farmacéutica.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sustancia formadora de poros (c) tiene una solubilidad en agua a 25°C de 30 g/l a 3000 g/l, preferiblemente de 150 g/l a 300 g/l.
- 20 7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sustancia formadora de poros (c) es un alcohol de azúcar, preferiblemente manitol.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende como mínimo un excipiente adicional (d) seleccionado entre lubricantes (d1), desintegrantes (d2), tensioactivos (d3), agentes deslizantes (d4), agentes antiadherentes (d5) y plastificantes (d6), y mezclas de los mismos.
- 25 9. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, composición farmacéutica que está en forma de un comprimido, comprimido que preferiblemente tiene una dureza entre 85 y 275 N.
- 30 10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el comprimido está revestido con una película de revestimiento (e).
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el revestimiento (e) comprende
(e1) agente formador de película,
(e2) tensioactivo,
- 35 (e3) lubricante,
(e4) deslizante,
(e5) pigmentos y/o
(e6) opcionalmente agua.
- 40 12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, composición farmacéutica que es una composición farmacéutica de liberación modificada.