(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 467 934**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2011** **E 11174384 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2409701**

(54) Título: **Gránulos de prasugrel con estabilidad mejorada**

(30) Prioridad:

19.07.2010 TR 201005900

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2014

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM SIKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul , TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
ÖNER, LEVENT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 467 934 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

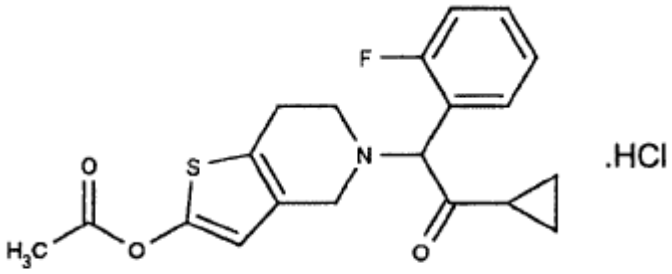
Gránulos de prasugrel con estabilidad mejorada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la mejora de la estabilidad de prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel. La presente invención se refiere, más particularmente, a un agente de revestimiento y un procedimiento de revestimiento que hacen que los gránulos que contienen clorhidrato de prasugrel sean más estables contra las influencias ambientales, tales como el aire y la humedad.

Antecedentes de la invención

El clorhidrato de prasugrel es un miembro de la clase tienopiridina e inhibe la activación y la agregación de las plaquetas por medio de receptores P2Y12 y ADP. Su designación química es clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, con la estructura química ilustrada a continuación en la Fórmula 1.



Fórmula 1

El clorhidrato de prasugrel es un sólido de color blanco. El clorhidrato de prasugrel es bastante soluble a un pH igual a 2, débilmente soluble a un pH de 3 a 4 y es sustancialmente insoluble a un pH de 6 a 7,5.

El clorhidrato de prasugrel se comercializa bajo la marca comercial Effient® en dosis de 5 o 10 mg. Se administra inicialmente en una cantidad de dosificación de 60 mg, como una dosis de carga. Se usa en la prevención o el tratamiento de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

Una búsqueda en la literatura de patentes revela varias patentes relacionadas con prasugrel.

La solicitud de patente EP1298132, por ejemplo, divulga una sal de clorhidrato de prasugrel, un procedimiento de obtención de esta sal y su uso para la trombosis y el embolismo.

La solicitud de patente EP1728794 divulga una sal de maleato de prasugrel, un procedimiento de obtención de esta sal y su uso para la trombosis y el embolismo.

La solicitud de patente WO2006135605 divulga una formulación que contiene clorhidrato de prasugrel, envasada en un envase blíster impermeable al aire y a la humedad, inertizado con gas.

La solicitud de patente WO2006135605 divulga una administración de dosificación requerida para la dosis de carga y las siguientes dosis de prasugrel.

La solicitud de patente WO2008140459 divulga una formulación para comprimido o cápsula que contiene prasugrel, envasada en un blíster impermeable al aire y a la humedad bajo una presión positiva de gas líquido con el fin de reducir la cantidad de oxígeno y humedad generada durante el envasado.

El documento US 2009/291138-A1 divulga preparaciones revestidas de película que comprenden prasugrel o HCl prasugrel y una capa de película aplicada sobre la formulación, en la que los agentes de revestimiento de película se seleccionan de entre alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio y pululano. Según las realizaciones ejemplares y los ensayos de estabilidad, se consigue un valor de estabilidad máximo del 94% en 3 semanas.

El documento EP 2100607-A1 divulga varias formulaciones revestidas con agentes convencionales, incluyendo hidroxipropilmetil celulosa, lactosa, óxido de titanio, triacetina y agua. Según el documento US 2009/291138-A1 anterior,

estos agentes de revestimiento convencionales proporcionan un rendimiento de estabilidad de aproximadamente el 78%.

El documento EP 2 275 087-A1 describe formulaciones de prasugrel de liberación controlada que comprenden partículas de prasugrel y una o más sustancias o compuestos cerosos de manera que las partículas de prasugrel están incrustadas en una matriz hidrófila o hidrófoba que gobierna el perfil de liberación. Como característica secundaria, este documento proporciona una encapsulación o revestimiento de las partículas de sal de clorhidrato de prasugrel con celulosa o derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona, de los que se ha informado que presentan características potenciadoras de la estabilidad.

El documento WO 2010/094471-A1 divulga una composición farmacéutica que comprende prasugrel, preparada en ausencia de agua y caracterizada porque no contiene lactosa o manitol. Más específicamente, la enseñanza de este documento pretende dar solución a los problemas de estabilidad proponiendo un procedimiento que no implica lactosa ni manitol. Este documento no propone el uso de una combinación de agentes de revestimiento que incluye pululano y el copolímero de metacrilato específico de la presente invención. Aunque los copolímeros de metacrilato se describen genéricamente como agentes de revestimiento adecuados para la formulación, no se proporciona ninguna especificación clara o indirecta con respecto a los copolímeros de metacrilato particulares, o combinación de los mismos con pululano.

Los problemas relacionados con la estabilidad se producen en una pluralidad de agentes activos, incluyendo el prasugrel, bajo la influencia de las condiciones ambientales y físicas. El prasugrel es un agente activo que es altamente susceptible al aire y a la humedad. Cuando el prasugrel es expuesto al aire y a la humedad, se degrada estructuralmente y desarrolla cambios de comportamiento. Como resultado de este hecho, surgen dos problemas principales. El primer problema es que la estabilidad de los productos de prasugrel desarrollados no es del nivel deseado y se acorta la vida útil de los mismos. El segundo problema es que el prasugrel es reactivo frente a los excipientes empleados en el desarrollo de formulaciones que contienen prasugrel. Este hecho hace que se produzcan impurezas en la formulación y conduce a la incorporación de componentes no deseados en la formulación.

Debido a los inconvenientes indicados anteriormente, se requiere una novedad en la técnica de las formulaciones de clorhidrato de prasugrel usadas para la prevención y el tratamiento de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a gránulos de pregabalina fácilmente administrables, que eliminan todos los problemas indicados anteriormente y proporcionan ventajas adicionales a la técnica anterior pertinente.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es obtener un gránulo estable y revestido con actividad antitrombótica.

Otro objeto de la presente invención es garantizar la estabilización de los gránulos de prasugrel sin que la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los mismos se vean afectadas.

Un objeto adicional de la presente invención es evitar la agregación y proporcionar un nivel deseado de capacidad de flujo durante la producción, gracias a los gránulos obtenidos mediante el revestimiento de los gránulos de clorhidrato de prasugrel con un excipiente conveniente.

Los gránulos farmacéuticos que contienen clorhidrato de prasugrel se obtienen para llevar a cabo todos los objetos, tanto los indicados anteriormente como los que surgirán a partir de la descripción detallada siguiente.

La novedad según una realización preferente de la presente invención está caracterizada porque dichos gránulos comprenden al menos un revestimiento que contiene pululano.

En una realización preferente según la presente invención, la cantidad de pululano en dicha capa de revestimiento con respecto a la cantidad total de gránulos es del 0,01 al 20% en peso, preferentemente del 0,1 al 10% en peso y, más preferentemente, del 0,2 al 4% en peso.

En una realización preferente, se proporcionan preferentemente dos capas de revestimiento.

En otra realización preferente según la presente invención, dicha capa de revestimiento comprende además al menos uno o una mezcla de entre hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico y alcohol polivinílico.

En otra realización preferente según la presente invención, preferentemente, dicha capa de revestimiento es poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1.

Una realización preferente adicional según la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de

gránulos farmacéuticos, que comprende las etapas de

a. disolver pululano y poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1 en un disolvente apropiado,

b. revestir mediante pulverización la solución obtenida anteriormente sobre los gránulos que comprenden prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel, y

c. secar los gránulos revestidos.

Descripción detallada de la invención

Se ha llevado a cabo un procedimiento de revestimiento que impide eficazmente el contacto de los gránulos con el aire y la humedad con el fin de proporcionar estabilidad para los gránulos de prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel. Las etapas del procedimiento son las siguientes. El pululano o un material de revestimiento adicional (tal como poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1) se disuelve en un disolvente adecuado. La solución obtenida se aplica mediante pulverización sobre los gránulos que comprenden prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel, y se realiza el revestimiento. A continuación, los gránulos revestidos se secan.

Ejemplo

Formulación en sobre

Ingredientes	**Peso (mg)**
prasugrel	10
celulosa microcristalina	35
lactosa monohidrato	150
manitol	225
xilitol	310
agente aromatizante	5
sucralosa	10
dióxido de silicio coloidal	5
celulosa microcristalina-goma guar	75
celulosa microcristalina-carboximetil celulosa de sodio	135
capa de revestimiento de película	
pululano	15
poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1	25

El prasugrel revestido se mezcla con celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, xilitol, agente aromatizante, sucralosa, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina-goma guar y celulosa microcristalina-carboximetil celulosa de sodio y esta mezcla final se introduce, a continuación, a un envase de tipo alu-alu.

Resultados del ensayo de estabilidad

Muestras	Permaneciendo 4 semanas a 55ºC y 85% de humedad relativa
Cantidad de ingrediente activo de prasugrel	74%
Cantidad de ingrediente activo con pululano y poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1. (Formulación en sobres)	95%

Sorprendentemente, los gránulos revestidos mostraron buenas velocidades de disolución y estabilidad. Esta operación evita también la agregación de gránulos y cualquier reducción en su capacidad de flujo. La fluidez de los gránulos obtenidos es alta, y su humedad-permeabilidad es baja.

El término gránulo, tal como se usa en la presente memoria, significa una forma en polvo, partículas o pellets de prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel.

La presente invención se usa para prevenir o tratar la trombosis y las enfermedades cardiovasculares.

Estos gránulos pueden ser usados en el contenido de medicamentos que son eficientes en la prevención o el tratamiento de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, materiales de relleno, deslizantes, lubricantes, disgregantes, agentes tensoactivos, etc., y sus mezclas.

REIVINDICACIONES

1. Gránulos farmacéuticos que comprenden clorhidrato de prasugrel, **caracterizados porque** dichos gránulos comprenden al menos una capa de revestimiento que contiene pululano y poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1.

2. Gránulos farmacéuticos según la reivindicación 1, en los que la cantidad de pululano en dicha capa de revestimiento con respecto a la cantidad total de gránulos es del 0,01 al 20% en peso, preferentemente del 0,1 al 10% en peso y, más preferentemente, del 0,2 al 4% en peso.

3. Gránulos farmacéuticos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que dicho revestimiento está realizado preferentemente en dos capas.

4. Gránulos farmacéuticos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que dichos gránulos se encuentran en el envase de tipo alu-alu.

5. Un procedimiento de preparación de gránulos farmacéuticos, que comprende las etapas de

a. disolver pululano y poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2 dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo) 1:2:1 en un disolvente apropiado,

b. revestir mediante pulverización la solución obtenida anteriormente sobre los gránulos que comprenden prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel, y

c. secar los gránulos revestidos.

6. El uso de gránulos farmacéuticos según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

7. Gránulos farmacéuticos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la prevención o el tratamiento de trombosis y enfermedades cardiovasculares en mamíferos, pero particularmente en seres humanos.