(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 508 490**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2011** **E 11164658 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2394644**

(54) Título: **Formulación de trimetazidina con diferentes perfiles de liberación**

(30) Prioridad:

04.05.2010 TR 201003511

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
PEHLIVAN AKALIN, NUR;
YILDIRIM, AYLIN y
ÖNER, LEVENT

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 508 490 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

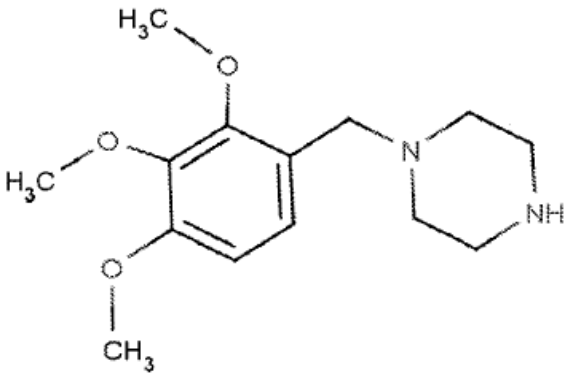
Formulación de trimetazidina con diferentes perfiles de liberación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de trimetazidina. La presente invención se refiere más particularmente a una formulación de trimetazidina, que proporciona liberación inmediata y liberación controlada de manera concomitante.

Antecedentes de la invención

La trimetazidina, con el nombre químico 1-(2,3,4-trimetoxibencil)piperazina, tiene la siguiente estructura química de fórmula I.



Fórmula I

La trimetazidina es un agente antiisquémico y se usa en la profilaxis y el tratamiento de angina de pecho y vértigo. Tiene una solubilidad considerablemente alta y se absorbe rápidamente tras su administración. Su semivida es de 6 horas.

Existen diversas solicitudes de patente disponibles en relación con trimetazidina. La solicitud EP0533579 da a conocer derivados de trimetazidina y un procedimiento para obtener los mismos.

La patente EP0673649 da a conocer una composición farmacéutica que proporciona la liberación prolongada de trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La liberación prolongada de trimetazidina se controla por medio de un sistema de depósito en esta composición. En este sistema de depósito, una mezcla de un polímero insoluble en agua y un plastificante está en forma de una película que recubre comprimidos o minigránulos que contienen trimetazidina o una sal de adición de la misma, junto con un ácido farmacéuticamente aceptable. El agente plastificante en este caso no es aceite hidrogenado.

La patente EP1108424 da a conocer una matriz objeto de liberación prolongada de trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuya liberación prolongada se controla usando un polímero derivado de celulosa, seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa. La solicitud EP1448173 da a conocer un procedimiento para preparar un fármaco con administración “una vez al día” que contiene 60 mg de diclorhidrato de trimetazidina y que tiene una liberación *in vitro* independiente del pH, así como una composición novedosa preparada mediante este procedimiento. Dicha composición se compone de microperlas dimensionadas y conformadas uniformemente. El documento WO 2009/066315 da a conocer composiciones de liberación sostenida de trimetazidina.

Se han desarrollado diversas formulaciones con trimetazidina. Revisadas de manera general, puede concluirse que existen varias formulaciones de liberación controlada y comprimidos convencionales de la molécula de trimetazidina. La posología de tales formulaciones es en forma de la administración de 3 productos convencionales o 2 productos de liberación controlada al día. La administración “una vez al día” de dosis adquiere una gran importancia y necesidad con respecto a los pacientes. La solicitud EP1448173 da a conocer un comprimido de liberación controlada que contiene 60 mg de diclorhidrato de trimetazidina y reivindica que trata pacientes, que necesitan tal tratamiento, mediante la administración de una dosis del mismo diariamente. Sin embargo, se requiere un determinado periodo de tiempo para el inicio del efecto de dicha formulación. Esto no es deseable para el paciente. Un inicio rápido del proceso de tratamiento afecta directamente a la calidad de vida del paciente.

El diclorhidrato de trimetazidina es altamente soluble en agua. Por tanto, es bastante difícil desarrollar una formulación de diclorhidrato de trimetazidina altamente soluble con perfiles de liberación de la calidad deseada. Por

ejemplo, tales perfiles de liberación pueden mostrar fluctuaciones. Por otro lado, los polímeros que proporcionan los perfiles de liberación apropiados producen problemas, tales como el pegado a punzones y otro equipo durante la producción, debido a sus viscosidades.

Considerando los problemas anteriores, resulta obvio que es necesaria una novedad que tanto proporcione una conveniencia de producción en la técnica de formulaciones de dosis "una vez al día" que contienen diclorhidrato de trimetazidina, como que garantice perfiles de liberación convenientes para las mismas.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una formulación de trimetazidina, que elimina todos los problemas anteriores y que proporciona ventajas adicionales a la técnica anterior relevante. Por consiguiente, el principal objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de trimetazidina administrada por vía oral una vez o dos veces al día.

Otro objeto de la presente invención es reducir el tiempo hasta el inicio del tratamiento, a la vez que dicha formulación proporciona un efecto durante 24 horas.

Un objeto adicional de la presente invención es impedir que los artículos de producción se peguen a las superficies en contacto de máquinas y equipo.

Se ha desarrollado una formulación farmacéutica oral sólida que comprende trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable o un polimorfo de trimetazidina y que tiene múltiples capas, para llevar a cabo todos los objetos a los que se hizo referencia anteriormente y los que surjan a partir de la siguiente descripción detallada.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha novedad se caracteriza porque una capa de dicha formulación proporciona liberación controlada, mientras que la otra capa proporciona liberación inmediata.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha formulación comprende uno o más excipientes.

Según una realización de la presente invención, dicha formulación comprende al menos una capa intermedia.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha trimetazidina es diclorhidrato de trimetazidina.

Según una realización preferida de la presente invención, la cantidad de diclorhidrato de trimetazidina en dicha capa de liberación inmediata es de no más del 25% y es preferiblemente del 10% en peso de la cantidad total de diclorhidrato de trimetazidina presente en el comprimido.

Según la presente invención, el agente que proporciona liberación controlada es poli(óxido de etileno). Dicho agente de liberación controlada se usa en la fase de gránulo externo.

Según una realización preferida de la presente invención, la razón de diclorhidrato de trimetazidina en dicha capa de liberación controlada con respecto a poli(óxido de etileno) está entre 0,05 y 10, preferiblemente entre 0,1 y 5, y más preferiblemente entre 0,2 y 0,8.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos excipientes comprenden al menos uno o una mezcla de aglutinantes, diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho aglutinante comprende al menos uno o una mezcla de derivados de celulosa, tales como polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa; y gelatina; pero es preferiblemente polivinilpirrolidona.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos diluyentes comprenden al menos uno o una mezcla de lactosa, almidón, manitol, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, hidrogenofosfato de dicalcio anhidro, fosfato de calcio trihidratado, dióxido de silicio y glucosa; pero se selecciona preferiblemente de hidrogenofosfato de calcio dihidratado e hidrogenofosfato de dicalcio anhidro.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos deslizantes comprenden al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, silicato de magnesio; pero es preferiblemente dióxido de silicio coloidal.

Según una realización preferida de la presente invención, dicha formulación comprende estearato de magnesio como lubricante.

Otra realización preferida según la presente invención consiste en

a. capa de liberación inmediata

    a. diclorhidrato de trimetazidina a del 0,1 al 10% en peso,

b. hidrogenofosfato de dicalcio anhidro a del 5 al 90% en peso,

c. dióxido de silicio coloidal a del 0,1 al 5% en peso,

d. estearato de magnesio a del 0,1 al 5% en peso,

e. óxido de hierro rojo a del 0,01 al 5% en peso,

b. capa de liberación controlada

a. diclorhidrato de trimetazidina a del 2,5 al 50% en peso,

b. poli(óxido de etileno) a del 2 al 90% en peso,

c. polivinilpirrolidona a del 0,1 al 20% en peso,

d. hidrogenofosfato de calcio dihidratado a del 5 al 90% en peso,

e. dióxido de silicio coloidal a del 0,1 al 5% en peso,

f. estearato de magnesio a del 0,1 al 5% en peso.

Una realización adicional preferida según la presente invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

a. tamizar y luego mezclar el diclorhidrato de trimetazidina, la polivinilpirrolidona y el hidrogenofosfato de calcio dihidratado en una mezcladora de alta cizalladura,

b. granular la mezcla de antes con suficiente cantidad de agua,

c. tamizar los gránulos húmedos formados, luego secar los mismos y tamizar de nuevo los gránulos secados,

d. añadir el poli(óxido de etileno) y el dióxido de silicio coloidal a los gránulos obtenidos y mezclar estos últimos,

e. tamizar el estearato de magnesio y mezclarlo en la mezcla resultante para obtener la fase de liberación controlada,

f. tamizar y mezclar entre sí el diclorhidrato de trimetazidina, el hidrogenofosfato de dicalcio anhidro, el dióxido de silicio coloidal y el óxido de hierro rojo,

g. tamizar el estearato de magnesio y mezclarlo en la mezcla resultante para obtener la fase de liberación inmediata,

h. compactar la fase de liberación controlada y la fase de liberación inmediata para proporcionar un comprimido bicapa.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo 01

Fórmula unitaria de comprimido de 35 mg de trimetazidina MR (mg)		
	Fase de liberación inmediata (10%)	**Fase de liberación controlada (90%)**
		Fase interna
Diclorhidrato de trimetazidina	3,5	31,5
PVP K-90 F	-	3,0
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	-	50,0
		Fase externa
Poli(óxido de etileno) WSR 303	-	90,0
Hidrogenofosfato de dicalcio anhidro	37,5	-
Estearato de magnesio	0,4	1,8
Dióxido de silicio coloidal	0,2	0,9
Óxido de hierro rojo	0,2	-

Producción de la fase de liberación controlada

Se tamizan el diclorhidrato de trimetazidina, la polivinilpirrolidona y el hidrogenofosfato de calcio dihidratado y se mezclan en una mezcladora de alta cizalladura. Entonces se granula la mezcla resultante con una cantidad adecuada de agua. Se tamizan los gránulos húmedos formados, luego se secan y se tamizan de nuevo los gránulos secados. Se añaden el poli(óxido de etileno) y el dióxido de silicio coloidal a y se mezclan junto con los gránulos

obtenidos. Se usa poli(óxido de etileno) que proporciona liberación controlada en la fase de gránulos externa. Cuando se incluye poli(óxido de etileno) en los gránulos húmedos, esto conduce a problemas de pegado sobre las superficies del equipo y la maquinaria. Por tanto, se usa poli(óxido de etileno) en la fase externa para impedir este problema de modo que se evita un probable problema sustancial. Se añade el estearato de magnesio a y se mezcla junto con esta mezcla para producir la fase de liberación controlada.

Producción de la fase de liberación inmediata

Se mezclan el diclorhidrato de trimetazidina, el hidrogenofosfato de dicalcio anhidro, el dióxido de silicio coloidal y el óxido de hierro rojo en un reactor independiente. A esta mezcla obtenida, se le añade el estearato de magnesio tamizado para dar directamente la fase de liberación inmediata. Se compactan la fase de liberación controlada y la fase de liberación inmediata para proporcionar un comprimido bicapa. La siguiente tabla proporciona datos comparativos de perfiles de disolución de Vastarel MR y la formulación codificada como 01C10 desarrollada por los presentes inventores.

Tiempo (minutos)	Vastarel HCl 0,1 N	01C10 HCl 0,1 N
0	0	0
15	16	19
30	24	29
45	30	37
60	36	44
120	53	65
180	67	80
240	79	88
300	87	92
360	93	94
420	99	99
480	100	99

Ejemplo 02 (Referencia)

Fórmula unitaria de comprimido de 35 mg de trimetazidina MR (mg)		
	Fase de liberación inmediata (10%)	Fase de liberación controlada (90%)
		Fase interna
Diclorhidrato de trimetazidina	3,5	31,5
PVP K-90 F	-	3,0
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	-	70,0
		Fase externa
Behenato de glicerilo	-	70,0
Hidrogenofosfato de dicalcio anhidro	37,5	-
Estearato de magnesio	0,4	1,8
Dióxido de silicio coloidal	0,2	0,9
Óxido de hierro rojo	0,2	-

Generalmente, cuando se incluyen algunos agentes de liberación controlada en los gránulos húmedos, esto conduce a problemas de pegado sobre las superficies del equipo y la maquinaria. Se usan agentes de liberación controlada en la fase externa de modo que dichos agentes impiden los problemas de pegado sobre las superficies del equipo y la maquinaria. Según una realización preferida de la presente invención, el agente que proporciona liberación controlada comprende al menos uno o una mezcla de polimetacrilato, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y otros derivados de celulosa, poli(óxido de etileno) y gelatina; dicho agente de liberación controlada se selecciona preferiblemente de behenato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y otros derivados de celulosa, poli(óxido de etileno) y gelatina; pero dicho agente de liberación controlada es más preferiblemente poli(óxido de etileno).

Estos estudios realizados con HCl 0,1 N muestran que el producto codificado como 01C01 según la presente

invención se disuelve más, particularmente durante las primeras 3 horas. Por tanto, se acorta el tiempo para el inicio del tratamiento.

Esta formulación se realiza para comprimidos de 35 y 70 mg de trimetazidina. Los comprimidos de 35 mg y 70 mg se desarrollan para proporcionar actividad farmacológica durante hasta 24 horas.

Esta invención ha proporcionado de manera sorprendente una formulación de comprimido bicapa que contiene diclorhidrato de trimetazidina, que no se pega a la maquinaria durante la producción y muestra perfiles de liberación deseados. Las cantidades de fases de liberación inmediata y liberación controlada en dicho comprimido bicapa se determinan de tal manera que se obtengan formulaciones de 35 y 70 mg de calidad conveniente y deseada, que proporcionan liberación de fármaco durante hasta 24 horas. La cantidad de diclorhidrato de trimetazidina en dicha capa de liberación inmediata es de no más del 25% y es preferiblemente del 10% en peso de la cantidad total del diclorhidrato de trimetazidina presente en el comprimido.

La formulación desarrollada se usa en el tratamiento de la angina de pecho, trastornos vasculares coriorretinianos, acúfenos, vértigo y síndrome de Ménière.

Aunque el comprimido obtenido es bicapa, es posible alternativamente diseñar también dicho comprimido con más capas. Es posible colocar una o más capas intermedias entre las capas que contienen el principio activo con el fin de combinar las capas, incluyendo posiblemente tales capas intermedias un principio activo o no incluyendo un principio activo, y proporcionando liberación inmediata o liberación controlada. Aunque ambas capas que incluyen el principio activo pueden proporcionar liberación controlada o liberación inmediata, al menos una de las mismas puede proporcionar liberación inmediata mientras que las otras proporcionan liberación controlada, prolongada y retardada.

Es posible además usar los siguientes agentes auxiliares adicionales en la formulación.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona, gelatina, azúcares, glucosa, gomas naturales, gomas, celulosas sintéticas, polimetacrilato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco y silicato de aluminio.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos de metal, ácido bórico, cloruro, benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, alginato de sodio, gomas, almidón y silicato de aluminio y magnesio.

Los agentes tensioactivos adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo, polisorbatos y ésteres alquílicos y alquil éteres de polioxietileno de los mismos, monolaurato de glicerilo, saponinas, laurato de sorbitano, laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio.

Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se restringen a hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), poli(alcohol vinílico) y otros polímeros, y todas las clases de OpadryTM, así como pigmentos, colorantes, dióxido de titanio y óxido de hierro, talco.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica oral sólida de múltiples capas de trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable o un polimorfo de trimetazidina, caracterizada porque una capa de dicha formulación que proporciona liberación controlada comprende un agente que proporciona liberación controlada que es poli(óxido de etileno) en una fase de gránulos externa, mientras que la otra capa proporciona liberación inmediata.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además al menos uno o más excipientes.

3. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende preferiblemente al menos una capa intermedia.

4. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad en peso de diclorhidrato de trimetazidina en dicha capa de liberación inmediata es de no más del 25% y es preferiblemente del 10% en peso de la cantidad total de diclorhidrato de trimetazidina presente en el comprimido.

5. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la razón de diclorhidrato de trimetazidina en dicha capa de liberación controlada con respecto a poli(óxido de etileno) está entre 0,05 y 10, preferiblemente entre 0,1 y 5, y más preferiblemente entre 0,2 y 0,8.

6. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho excipiente comprende al menos uno o una mezcla de aglutinantes, diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque dicho aglutinante contiene al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y otros derivados de celulosa, y gelatina; siendo preferiblemente dicho aglutinante polivinilpirrolidona.

8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque dicho diluyente contiene al menos uno o una mezcla de lactosa, almidón, manitol, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, hidrogenofosfato de dicalcio anhidro, fosfato de calcio trihidratado, dióxido de silicio y glucosa; seleccionándose preferiblemente dicho diluyente de hidrogenofosfato de calcio dihidratado e hidrogenofosfato de dicalcio anhidro.

9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque dicho deslizante comprende al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y silicato de magnesio, siendo preferiblemente dicho deslizante dióxido de silicio coloidal.

10. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el lubricante usado comprende estearato de magnesio.

11. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste en

a. capa de liberación inmediata

a. diclorhidrato de trimetazidina a del 0,1 al 10% en peso,

b. hidrogenofosfato de dicalcio anhidro a del 5 al 90% en peso,

c. dióxido de silicio coloidal a del 0,1 al 5% en peso,

d. estearato de magnesio a del 0,1 al 5% en peso,

e. óxido de hierro rojo a del 0,01 al 5% en peso;

b. capa de liberación controlada

a. diclorhidrato de trimetazidina a del 2,5 al 50% en peso,

b. poli(óxido de etileno) a del 2 al 90% en peso,

c. polivinilpirrolidona a del 0,1 al 20% en peso,

d. hidrogenofosfato de calcio dihidratado a del 5 al 90% en peso,

e. dióxido de silicio coloidal a del 0,1 al 5% en peso,

f. estearato de magnesio a del 0,1 al 5% en peso.

12. Método para preparar una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de

a. tamizar y luego mezclar el diclorhidrato de trimetazidina, la polivinilpirrolidona y el hidrogenofosfato de calcio dihidratado en una mezcladora de alta cizalladura,

b. granular la mezcla de antes con suficiente cantidad de agua,

c. tamizar los gránulos húmedos formados, luego secar los mismos y tamizar de nuevo los gránulos secados,

d. añadir poli(óxido de etileno) y dióxido de silicio coloidal a los gránulos obtenidos y mezclar estos últimos,

e. tamizar el estearato de magnesio y mezclarlo en la mezcla resultante para obtener la fase de liberación controlada,

f. tamizar y mezclar entre sí el diclorhidrato de trimetazidina, el hidrogenofosfato de dicalcio anhidro, el dióxido coloidal y el óxido de hierro rojo,

g. tamizar el estearato de magnesio y mezclarlo en la mezcla resultante para obtener la fase de liberación inmediata,

h. compactar la fase de liberación controlada y la fase de liberación inmediata para proporcionar un comprimido bicapa.

13. Uso de una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de angina de pecho, trastornos vasculares coriorretinianos, acúfenos, vértigo y síndrome de Ménière.