

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 297**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 08706056 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2120878**

54 Título: **Una forma farmacéutica que contiene dos principios activos farmacéuticos en diferentes formas físicas**

30 Prioridad:

09.02.2007 AU 2007900682 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2014

73 Titular/es:

**ALPHAPHARM PTY LTD (100.0%)
15 GARNET STREET
CAROLE PARK, QLD 4300, AU**

72 Inventor/es:

**BLUNDELL, SANDRA;
KERAMIDAS, PANAGIOTIS;
MOONEY, BRETT ANTONY y
RUTHERFORD, TODD JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 522 297 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

Una forma farmacéutica que contiene dos principios activos farmacéuticos en diferentes formas físicas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la formulación de dos o más composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica.

Antecedentes de la técnica

10 Se dispone de preparaciones farmacéuticas que se basan en la dosificación concomitante de dos o más principios activos farmacéuticos (API, por sus siglas en inglés). Se ha dispuesto de varios medios para lograr esta dosificación de múltiples API que incluyen formas farmacéuticas discretas para cada API, contenido en un envase único, múltiples API en la forma farmacéutica, múltiples capas de diferentes API en un comprimido.

15 El suministro de un envasado tal como el blíster que contiene formas farmacéuticas separadas para cada API no se prefiere ya que la persona que administra el API, incluido el propio paciente, puede confundir los diferentes fármacos con la consiguiente sobredosis de un API mientras que el segundo API no se administra en absoluto. El documento EP 1003503 divulga una composición farmacéutica que contiene amlodipina y atorvastatina que se puede formular en una forma farmacéutica única convencional o como parte de un kit que contiene formas farmacéuticas separadas para cada API.

El documento US 2003/0212060 divulga combinaciones fijas de fluoxetina y olanzapina.

20 La patente de EE. UU. N.º 6.417.191 divulga la combinación de abacavir con lamivudina y opcionalmente también zidovudina mediante una simple mezcla de estos compuestos y la formulación con un portador adecuado. Sin embargo, múltiples API en una forma farmacéutica única pueden presentar problemas de interacción de los API entre sí, de un API con un excipiente y/o que los diferentes API requieran diferentes características de liberación tal como la tasa de liberación o la proximidad de liberación en el tubo gastrointestinal, por ejemplo, en el estómago, intestino grueso o delgado, o colon.

25 Muchos API exhiben alguna forma de interacción con otros API y/o con uno o más de los muchos excipientes farmacéuticamente aceptables comúnmente utilizados. Una interacción clásica de este tipo es la reacción de Maillard entre un API que contiene un grupo de tipo amina primaria y la lactosa, un agente de relleno extremadamente común. Esta interacción forma un compuesto de tipo lactósido que puede no exhibir ningún efecto terapéutico, puede causar que el producto fracase o, peor aún, el compuesto de tipo lactósido puede ser tóxico y causar efectos secundarios dañinos. Esta interacción con la lactosa se puede observar con API tales como los aminoácidos, aminofilina, anfetaminas y lisinopril.

30 Otra interacción muy conocida es la de algunos de los compuestos inhibidores de la bomba de protones comunes y los excipientes ácidos. API tales como el omeprazol, pantoprazol y lansoprazol son compuestos lábiles en medio ácido que se han proporcionado como productos con un recubrimiento entérico para sortear el medio ácido del estómago y liberar el API más adelante en el tubo GI donde el pH es más elevado y el entorno no degradará el API antes de que pueda ser absorbido. Sin embargo, los polímeros de recubrimiento entérico más comunes también tienen una naturaleza ácida. Por lo tanto, estos API contenidos en el núcleo del comprimido, pildorita o microesfera requieren una protección adicional frente al polímero de recubrimiento entérico ácido.

35 Se muestra un ejemplo de cuán difícil puede ser formular productos combinados con respecto a la selección del excipiente con el API, olanzapina, que se ha observado que interacciona con la celulosa microcristalina, un agente de relleno y desintegrante comúnmente utilizado. Este producto también se comercializa como un tratamiento combinado con fluoxetina. Tal como se ha afirmado anteriormente, la lactosa interacciona con las aminas primarias y la fluoxetina es una amina primaria, de modo que existe la posibilidad de una interacción entre estos dos ingredientes. Por lo tanto, se requeriría reemplazar el agente de relleno con el fin de formular la fluoxetina en un comprimido. Otro agente de relleno de elección común es la celulosa microcristalina, sin embargo, debido a su interacción con la olanzapina, no se puede utilizar en una forma farmacéutica única que contenga fluoxetina y olanzapina. Por lo tanto, se vuelve cada vez más difícil formular más de un API en una forma farmacéutica única con excipientes aceptables que no interaccionen con uno o más de los API u otros excipientes.

40 Hay problemas adicionales asociados con los comprimidos de múltiples capas ya que se requiere un equipo de compresión especializado para la preparación. Además, las capas separadas puede que no eliminen las interacciones entre los API o entre el API y el excipiente. Se pueden utilizar capas adicionales de un material de separación inerte pero esto incrementa el tiempo, coste y complejidad de la formulación del comprimido. El documento WO 2004/060355 divulga un ejemplo de un comprimido multicapa que comprende un triptano en una capa y naproxeno en otra capa. Existe opcionalmente una capa de separación entre las dos capas que contienen los API. El documento WO 01/35941 divulga una combinación de clorhidrato de metformina y una tiazolidinediona

("glitazona") donde cada API se dispersa en su propio portador farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida cada una de las composiciones separadas está contenida en zonas separadas en una forma farmacéutica única, por ejemplo, como capas separadas comprimidas de un comprimido multicapa.

5 Como alternativa, se puede pulverizar una capa de un polímero que forme una película y contenga API sobre un núcleo que contenga opcionalmente un API. Sobre esto se pueden pulverizar posteriormente capas adicionales que comprendan el mismo API, o uno diferente, y/o alguna forma de recubrimiento polimérico cosmético, protector o con una tasa de liberación controlada. Tales recubrimientos cosméticos pueden ser un recubrimiento de color para un atractivo comercial, para una presentación del producto mejorada, para enmascarar sabores y para diferenciar el producto. Los recubrimientos protectores se pueden utilizar como barreras contra la humedad o protección contra entornos ácidos. Los recubrimientos con una tasa de liberación controlada pueden tener una solubilidad dependiente del pH específica tal como los recubrimientos entéricos, recubrimientos insolubles a un pH utilizados con un sistema de bombeo osmótico y un hueco minúsculo en el recubrimiento para controlar la liberación del API o polímeros hinchables que controlan la tasa de liberación de la sustancia que es el API. Existe constancia de muchos recubrimientos en la industria para cada tipo de recubrimiento mencionado anteriormente. El documento WO 2004/060355 también divulga un ejemplo donde se incluye succinato de sumatriptán en un recubrimiento de tipo película que se aplica a un núcleo que contiene naproxeno de sodio. El documento WO 2004/038428 divulga una formulación que contiene clorhidrato de tramadol y acetaminofeno para proporcionar la liberación controlada del API del núcleo y una liberación más rápida del API del recubrimiento. El documento WO 98/06385 divulga un núcleo recubierto similar donde el núcleo y el recubrimiento contienen independientemente al menos un API, diferentes entre sí.

Tales productos con capas pulverizadas requieren mucho tiempo para su fabricación y, en consecuencia, tienen un coste y una complejidad de fabricación más elevados. Además, la cantidad de API utilizado en la solución de recubrimiento debe ser mayor que la cantidad requerida debido a que parte de la solución de recubrimiento pasa a través del lecho del comprimido y es capturado fuera de la bandeja de recubrimiento. La uniformidad de la dosis también es difícil de lograr con lo que el subsiguiente coeficiente estadístico de variación es potencialmente demasiado elevado para ser aceptable para su lanzamiento comercial. Las patentes de EE. UU. N.^{os} 5.026.560 y 5.516.531 divulgan microesferas de azúcar que tienen un núcleo recubierto con un aglutinante y un polvo de pulverización que contiene un fármaco e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La patente de EE. UU. N.^o 6.015.577 divulga pildoritas de dipiridamol encapsulado con un comprimido de ácido acetilsalicílico. El componente ácido acetilsalicílico no está exento de ácido acético, que se forma por escisión del ácido acetilsalicílico durante el almacenamiento, y el ácido acético reacciona con dipiridamol para formar sales y ésteres higroscópicos y de esta manera lo degrada. Por lo tanto, el comprimido se recubre con una suspensión de recubrimiento que comprende sacarosa, goma arábiga y talco, con el objetivo de separar ambos API y de este modo prevenir la degradación del dipiridamol a lo largo del tiempo en el almacenamiento. La solicitud de patente de EE. UU. 2006/0062856 divulga una formulación de liberación controlada que comprende partículas de galantamina donde las partículas se recubren con un recubrimiento de tipo membrana que controla la tasa de liberación. Divulga además una forma farmacéutica donde parte de la galantamina está presente como una formulación de liberación controlada y otra parte está presente en una forma de liberación inmediata, preferentemente como minicomprimidos. La patente de EE. UU. N.^o 6.514.531 divulga una forma farmacéutica de liberación controlada para liberar zolpidem de acuerdo con un perfil de disolución *in vitro* bifásico. Las dos fases se pueden lograr empleando una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende pildoritas que se han recubierto por pulverización con una capa de un 20% en masa de celulosa microcristalina o un comprimido recubierto y una forma farmacéutica de liberación inmediata que comprende pildoritas o comprimidos incorporados en un comprimido o cápsula más grande. Esta patente también divulga comprimidos multicapa y multirrecubiertos.

Además de las interacciones entre ingredientes, también se ha observado que un API o uno o más de los excipientes utilizados pueden interferir con el estudio de uno o ambos API en métodos de estudio analíticos. Un ejemplo de esto se ha observado con el análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) donde más de un API, un API y un excipiente o un API y una sustancia relacionada de otro API coeluyen a la vez y por lo tanto no permiten la determinación cuantitativa exacta de cada sustancia separada. De manera similar, los picos de excipiente pueden interferir y/o enmascarar importantes picos de API en técnicas analíticas tales como la cromatografía líquida de ultraresolución (UPLC), espectroscopía infrarroja (IR y FTIR), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), difracción de rayos X de polvo (XRPD) o la espectrometría Raman. Se pueden observar interferencias con una base similar con otras técnicas analíticas espectroscópicas o cromatográficas para otros API y formulaciones.

Por lo tanto, se necesita desarrollar una forma farmacéutica que pueda superar las dificultades de la técnica anterior. Más concretamente, se necesita un medio simple y rentable para fabricar una forma farmacéutica que permita un estudio en el laboratorio sencillo y que limite las posibles interacciones de un API con otro u otros API adicionales o con uno o más de los excipientes utilizados en la formulación.

Compendio de la invención

La invención se refiere a una forma farmacéutica para la administración de dos principios activos farmacéuticos a un sujeto, que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos, donde dicho primer principio activo farmacéutico es fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y dicho segundo principio activo farmacéutico es olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y donde dichas primera y segunda formas físicas se seleccionan para que sean diferentes para minimizar las interacciones entre dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas y para permitir la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas en función de la diferencia de tamaño.

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que contiene dos API en diferentes formas físicas seleccionadas entre forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos y comprimidos. Cada API se formula por separado en una composición farmacéutica discreta y las composiciones farmacéuticas discretas se formulan en una forma farmacéutica. Esta forma física diferente de las dos composiciones sirve para minimizar las interacciones entre un API y el otro, o entre un API y cualquiera de los excipientes. Esta estrategia proporciona un control mayor sobre las tasas y/o proximidad de liberación de los API y proporciona un mayor control sobre la uniformidad de la dosis ya que se emplean formulaciones farmacéuticas discretas. Esto se puede contrastar con el método tradicional de formulación de un producto farmacéutico combinado, donde uno o ambos compuestos farmacéuticos están disponibles como monoterapias, que conlleva la realización de cambios en estas formulaciones para incorporar el segundo API o el método de fabricación modificado. La presente invención permite que al menos una formulación permanezca idéntica respecto a la que puede que ya se fabrique, lo que lleva a una fabricación, rentabilidad y ahorro de tiempo más elevados. Además, la presente invención permite facilitar el estudio analítico de los productos que contienen dos API mediante la separación física de los diferentes API antes del estudio en función del diferente tamaño de las unidades utilizadas en la forma farmacéutica. Esta separación de los API quiere decir que el estudio analítico puede tener lugar sobre cada API individual sin interferencias de otros API, sustancias relacionadas y/o excipientes.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica para la administración de dos principios activos farmacéuticos a un sujeto, que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos y al menos una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos, donde la composición se caracteriza por que dichas primera y segunda formas físicas se seleccionan para que sean diferentes para minimizar las interacciones entre dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas y para permitir la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.

En un aspecto adicional se proporciona una forma farmacéutica que comprende dos API donde la forma farmacéutica contiene una primera composición que comprende un primer API y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una segunda composición que comprende un segundo API con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables donde la composición se caracteriza adicionalmente por que la primera y segunda composiciones se pueden separar fácilmente.

En otro aspecto adicional se proporciona un método de formulación de una forma farmacéutica que comprende dos principios activos farmacéuticos, que comprende:

proporcionar una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos; y

proporcionar una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos;

combinar dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas en dicha forma farmacéutica;

donde dichas primera y segunda formas físicas se seleccionan para que sean diferentes para minimizar las interacciones entre dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas y para permitir la separación de

dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.

En otro aspecto adicional más se proporciona un método de preparación de una forma farmacéutica que comprende dos principios activos farmacéuticos para el análisis de dichos principios activos farmacéuticos, comprendiendo dicha forma farmacéutica una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos, y al menos una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos, donde se realiza la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Será evidente para el experto al que se dirigen los autores que las composiciones separadas que comprenden una forma farmacéutica de acuerdo con la invención tendrán tales tamaños de partículas diferentes que la separación de estas por medios físicos o de otro tipo para el estudio analítico será un procedimiento simple y directo. Un ejemplo de una separación de este tipo es mediante el cribado del producto a través de cribas con un tamaño apropiado que permite que una forma pase a su través mientras que retiene la otra, la separación manual por técnicas de separación a mano o con aire, tales como el abaleado. Son muy conocidas otras técnicas de separación útiles para lograr este aspecto de la invención.

En una realización particularmente preferida la primera y la composición o composiciones adicionales tienen tamaños de partículas claramente diferentes.

En una realización preferida más, la forma farmacéutica es tal que la primera composición que contiene el primer API se presenta como una composición en polvo o gránulos, mientras que la composición adicional o cada una de las composiciones adicionales que contiene o contienen uno o más API está o están presentes como una composición de pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos convencionales.

La inclusión de un API en una forma en polvo, gránulos, pildoritas o microesferas proporciona una separación excelente entre ese API y el otro o los otros API y excipientes incluidos en los gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos. Esta forma de presentación separada limita cualquier interacción entre el primer API y cualquiera de los excipientes u otro u otros API en los gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos al almacenarlos. Esta presentación también permite diferentes tasas y/o proximidades de liberación de cada uno de los diferentes API en la forma farmacéutica mediante el uso de diferentes formulaciones en cada unidad de dosificación.

En una realización particularmente preferida la invención se refiere a una forma farmacéutica constituida por una cápsula de gelatina dura farmacéutica que comprende dos API, donde la cápsula contiene un primer API con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una forma en polvo, gránulos, pildoritas o microesferas y al menos otro API con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una forma de gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos. En realizaciones adicionales, el primer API está en una forma en polvo, gránulos, pildoritas o microesferas cuando el otro API está solo en una forma de minicomprimidos o comprimidos.

En realizaciones adicionales el polvo, gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos, comprimidos de acuerdo con la invención también pueden recubrirse por medios convencionales. Por supuesto, se sobreentenderá que el recubrimiento puede ser de cualquier tipo incluidos los recubrimientos de color, los recubrimientos para enmascarar sabores o los recubrimientos de liberación modificada tales como los recubrimientos entéricos y de otro tipo de liberación controlada.

El término "excipiente" tal como se emplea en la presente se refiere a ingredientes terapéuticamente inertes y farmacéuticamente aceptables que se añaden a una formulación farmacéutica para actuar, por ejemplo, como agentes de relleno o diluyentes, agentes aglutinantes desintegrantes, adyuvantes del flujo o deslizantes, lubricantes o agentes humectantes. Los excipientes comprendidos en estas y otras categorías de excipientes son muy conocidos en la formulación y producción farmacéuticas.

El término "comprimido" se refiere a comprimidos recubiertos o no recubiertos, recubiertos con una única capa o con múltiples capas y cualquier otra forma farmacéutica que ha experimentado un proceso de compresión o compactación con el fin de formar una unidad de dosificación sólida. Mientras se supera la necesidad de un recubrimiento de barrera para separar API para prevenir interacciones, los comprimidos recubiertos pueden constituir un componente de la forma farmacéutica de la invención. Se apreciará que la segregación de este tipo de composiciones de otro API en la forma farmacéutica sigue proporcionando la ventaja de una fácil separación de los

API para el análisis.

El término “minicomprimido” se refiere a una formulación farmacéutica comprimida que tiene unas dimensiones de longitud, anchura o diámetro iguales o inferiores a 5 mm.

5 El término “pildorita” o “microesfera” se refiere a una formulación que exhibe un diámetro de aproximadamente 2 mm o inferior, que no se ha comprimido sino que se ha obtenido depositando capas sobre componentes extrudidos o de azúcar seguido opcionalmente por esferonización u otras técnicas similares conocidas. Generalmente, las pildoritas y microesferas tienen una apariencia más esférica que los minicomprimidos.

10 El término “gránulo” se refiere a una formulación farmacéutica donde los ingredientes se han mezclado entre sí con el fin de dispersar de manera homogénea e íntima el API en alguno de los otros ingredientes, o en todos ellos, y para incrementar el tamaño de las partículas. Existe constancia de técnicas muy conocidas en la industria farmacéutica y se pueden seleccionar entre granulación en seco o húmeda.

El término “composición” tal como se emplea en la presente también puede incluir preparaciones de API con ausencia de cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables así como el significado aceptado tradicionalmente de un compuesto de API con excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Es necesario considerar cuidadosamente la elección de API en una terapia combinada para su inclusión en una cápsula como la presentación final de la dosificación según esta invención. Existe un límite físico a la cantidad general de ambas formulaciones del primer API y del otro o de los otros API. Esto se deriva de un límite en el tamaño de la cápsula que se puede administrar y esto controla la cantidad total de los contenidos que se pueden encapsular en una única cápsula. Este límite varía dependiendo del animal al que se van a administrar los productos.

20 Generalmente, el API presente con una dosis mayor se denomina el primer API. Sin ceñirse a ninguna teoría concreta, se cree que la formulación de este API como un polvo, gránulo, pildorita o microesfera permite una mayor posibilidad de ajustarse en una cápsula con el API con una dosis menor presentado como un gránulo, pildorita, microesfera, minicomprimido o comprimido. El menor tamaño de partícula de estas formas de presentación de dosificación y la ausencia de fuerzas de compresión durante la fabricación significan que estas formulaciones no requieren excipientes tales como un aglutinante y un desintegrante o que los requieren en cantidades reducidas. Esto significa que de la formulación total que se está empleando, una proporción más elevada puede ser el API y, por lo tanto, la cantidad que se necesita encapsular es mucho más cercana al peso de la dosis del API implicado.

25 El minicomprimido o los minicomprimidos o el comprimido o los comprimidos convencionales empleados como parte de la segunda o posteriores composiciones de API requieren excipientes adicionales tales como polímeros para controlar la tasa de liberación, aglutinantes, desintegrantes, adyuvantes de flujo y lubricantes. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas de presentación comprimidas son más apropiadas para los API con una dosis inferior donde la proporción del API respecto al excipiente es mucho menor. Aún así, el espacio global requerido para estos API con una dosis inferior es sustancialmente menor que el del primer API. Por supuesto, se sobreentenderá que a pesar de lo anterior, la primera composición de API también puede comprender un minicomprimido o un comprimido convencional.

Por ejemplo, el primer API se puede formular en una forma farmacéutica de liberación inmediata y el segundo API se puede formular en una forma farmacéutica de liberación prolongada, sostenida o retardada o similares.

El primer y segundo API son fluoxetina y olanzapina o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de estas.

40 En una realización preferida, el primer API es preferentemente clorhidrato de fluoxetina. El segundo API es olanzapina.

En la tabla 1 se enumeran el primer y segundo API.

Tabla 1. Lista de posibles combinaciones de API

Primer API	Otro u otros API
Clorhidrato de fluoxetina	Olanzapina

45 Los análisis de laboratorio se llevaron a cabo en fórmulas propuestas que contenían olanzapina y clorhidrato de fluoxetina como un producto combinado, con el fin de determinar si ocurría cualquier tipo de interacción entre los API o entre un API y un excipiente propuesto. Se analizaron los API solos y dos formas farmacéuticas finalizadas convencionales iniciales en tres condiciones de almacenamiento diferentes, es decir, almacenamiento en una cámara fría, mantenimiento en un horno a 60 °C durante 7 días y almacenamiento en un incubador mantenido a 40 °C/ 75% de HR durante 6 días. Se analizaron las mezclas de uno o ambos API con un excipiente en dos condiciones

de almacenamiento diferentes, es decir, mantenimiento en un horno a 60 °C durante 7 días y almacenamiento en un incubador mantenido a 40 °C/75% de HR durante 6 días.

La lista de muestras es tal como sigue:

- 5
 - Fluoxetina·HCl solo
 - Olanzapina sola
 - Cápsulas de fluoxetina·HCl/olanzapina
 - Fluoxetina·HCl + celulosa microcristalina
 - Fluoxetina·HCl + almidón de maíz pregelatinizado
- 10
 - Fluoxetina·HCl + almidón de maíz
 - Fluoxetina·HCl + estearato de magnesio
 - Fluoxetina·HCl + olanzapina
 - Fluoxetina·HCl + olanzapina + celulosa microcristalina
 - Fluoxetina·HCl + olanzapina + almidón de maíz pregelatinizado
 - Fluoxetina·HCl + olanzapina + almidón de maíz
- 15
 - Fluoxetina·HCl + olanzapina + estearato de magnesio
 - Comprimidos de olanzapina
 - Olanzapina + lactosa monohidratada
 - Olanzapina + celulosa microcristalina
 - Olanzapina + almidón de maíz
- 20
 - Olanzapina + almidón de maíz pregelatinizado
 - Olanzapina + crospovidona
 - Olanzapina + estearato de magnesio
 - Olanzapina + ingredientes de recubrimiento Opadry® II

25 Las cápsulas de fluoxetina·HCl/olanzapina se realizaron por técnicas convencionales. Se mezclaron íntimamente los dos API con los excipientes enumerados a continuación y posteriormente se encapsularon.

Ingredientes	Peso/unidad (mg)
Clorhidrato de fluoxetina	55.9
Olanzapina	6.0
Celulosa microcristalina	266.0
Almidón de maíz	40.0
Almidón de maíz pregelatinizado	50.8
Estearato de magnesio	5.3

Se fabricaron los comprimidos de olanzapina mediante técnicas convencionales tales como granulación húmeda, secado, trituración, mezcla y compresión utilizando los ingredientes expuestos a continuación.

Ingredientes	Peso/unidad (mg)
Olanzapina	2.5
Lactosa monohidratada	64.0
Celulosa microcristalina	16.0
Almidón de maíz	10.0
Almidón de maíz pregelatinizado	2.5
Agua	c.s.
Crospovidona	4.0
Estearato de magnesio	1.0

Se analizaron las muestras tras el periodo de tiempo asignado y se determinó por HPLC el nivel de sustancias relacionadas conocidas y desconocidas. Los resultados mostraron que la cantidad detectada de todas las sustancias relacionadas conocidas y la mayoría de las sustancias relacionadas desconocidas permaneció constante. Sin embargo, hubo varias sustancias desconocidas cuyos niveles detectados se elevaron significativamente por encima de los resultados para el API solo. Estos resultados se exponen en las Tablas 2 y 3.

5

Tabla 2 – Resultados del estudio de sustancias relacionadas sobre las muestras de interacción

MUESTRA + CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO		IMPUREZA			
		1	2	3	4
API fluox	CF	0.034	0.068		
	Horno	0.039	0.067		
	40/75	0.041	0.069		
API olanz	CF	0.018		0.012	0.021
	Horno	0.022		0.014	0.019
	40/75	0.022		0.012	0.019
Cáps fluox/olanz	CF	0.105		0.008	0.055
	Horno	0.096		0.011	0.064
	40/75	0.068		0.011	0.302
Fluox + MCC	Horno	0.041	0.076		
	40/75	0.039	0.082		
Fluox + almidón de maíz pregel.	Horno	0.041	0.074		
	40/75	0.035	0.082		
Fluox + almidón de maíz	Horno	0.036	0.078		
	40/75	0.039	0.075		
Fluox + estearato de Mg	Horno	0.035	0.075		
	40/75	0.038	0.075		
Fluox + olanz	Horno	0.182	0.082	0.019	0.019
	40/75	0.149	0.080	0.017	0.018
Fluox + olanz + MCC	Horno	0.175	0.107	0.057	0.024
	40/75	0.140	0.082	0.108	0.298
Fluox + olanz + almidón de maíz pregel.	Horno	0.175	0.082	0.016	0.023
	40/75	0.150	0.083	0.015	0.028
Fluox + olanz + almidón de maíz	Horno	0.166	0.085	0.019	0.026
	40/75	0.144	0.083	0.018	0.030

10

15

Tabla 3 – Resultados del estudio de sustancias relacionadas en muestras de interacción

		IMPUREZA
MUESTRA + CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO		A
API Olanz	CF	0.012
	Horno	0.013
	40/75	0.012
Comp. de olanz	CF	0.133
	Horno	0.166
	40/75	0.243
Olanz + lactosa monohidratada	Horno	0.014
	40/75	0.023
Olanz + MCC	Horno	0.016
	40/75	0.053
Olanz + almidón de maíz	Horno	0.018
	40/75	0.021
Olanz + almidón de maíz pregel.	Horno	0.017
	40/75	0.020
Olanz + crospovidona	Horno	0.020
	40/75	0.020
Olanz + estearato de Mg	Horno	0.025
	40/75	0.025
Olanz + recubrimiento Opadry® II	Horno	0.033
	40/75	0.027

5 Por lo tanto, parece que hay una interacción entre el clorhidrato de fluoxetina y la olanzapina que provoca que aumenten las impurezas desconocidas 1 y 2. Además, cuando se combina olanzapina con MCC, con y sin clorhidrato de fluoxetina, se observa un aumento en las impurezas desconocidas 3, 4 y A.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Los expertos en la técnica pueden realizar varios cambios y modificaciones sin alejarse del alcance y naturaleza de la invención.

10 Ejemplo 1

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (polvo)	
Fluoxetina·HCl	27.95
Almidón de maíz	10.00
Almidón de maíz pregelatinizado	85.725
Estearato de magnesio	1.325
Parte B (minicomprimido)	

Olanzapina	6.00
Lactosa anhidra	47.15
Almidón de maíz	5.00
Almidón de maíz pregelatinizado	1.25
Crospovidona	2.00
Estearato de magnesio	0.60
TOTAL	187.00

Los ingredientes de la parte A se granularon y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

- 5 Los ingredientes de la parte B se granularon y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de clorhidrato de fluoxetina requerida y se añadió un comprimido de olanzapina.

Ninguna de las impurezas conocidas o desconocidas incrementó significativamente en las condiciones de almacenamiento en estabilidad de 25 °C/60% de HR o 40 °C/75% de HR durante 12 semanas.

10 **Ejemplo 2** (Referencia)

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (gránulo)	
Metformina·HCl	502.51
Eudragit® RL/RS	50.00
Talco	11.89
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	5.60
Parte B (minicomprimido)	
Pioglitazona·HCl	15.00
Lactosa	22.125
MCC	7.375
Crospovidona	9.00
Estearato de magnesio	0.50
TOTAL	620.00

Los ingredientes de la parte A se granularon húmedos, se secaron, trituraron y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

- 15 Los ingredientes de la parte B se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de la parte A requerida y se añadió un número apropiado de minicomprimidos de la parte B.

Ejemplo 3 (Referencia)

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (gránulo)	
Metformina·HCl	502.51
Povidona K30	20.00
Celulosa microcristalina	105.00
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	2.49
Parte B (minicomprimido)	
Maleato de rosiglitazona	5.30
Lactosa	110.20
Hipromelosa E3	4.50
MCC	16.50
Glicolato sódico de almidón	12.00
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	1.50
TOTAL	780.00

Los ingredientes de la parte A se granularon húmedos, se secaron, trituraron y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

- 5 Los ingredientes de la parte B se granularon húmedos, se secaron, trituraron y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de la parte A requerida y se añadió un número apropiado de minicomprimidos de la parte B.

10 **Ejemplo 4** (Referencia)

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (gránulo)	
Naproxeno de sodio	500.00
Povidona	20.00
Crospovidona	28.00
Agua	c.s.
Parte B (minicomprimido)	
Succinato de sumatriptán	119.00
MCC 102	121.00
Crospovidona	20.00
Sílice anhidra coloidal	8.00

ES 2 522 297 T3

Laurilsulfato de sodio	8.00
Estearato de magnesio	8.00
TOTAL	832.00

Los ingredientes de la parte A se granularon húmedos, se secaron, trituraron y mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

5 Los ingredientes de la parte B se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de la parte A requerida y se añadió un número apropiado de minicomprimidos de la parte B.

Ejemplo 5 (Referencia)

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (gránulo)	
<hr/>	
Bromhidrato de galantamina	5.128
Lactosa	48.272
Crospovidona	5.00
Sílice coloidal anhidra	1.00
Estearato de magnesio	0.60
Parte B (minicomprimido)	
<hr/>	
Bromhidrato de galantamina	10.256
Kollidon® SR	32.244
Aceite vegetal hidrogenado	3.00
Povidona K90	2.00
Estearato de magnesio	0.50
TOTAL	108.00

10

Los ingredientes de la parte A se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

Los ingredientes de la parte B se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

15 Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de la parte A requerida y se añadió un número apropiado de minicomprimidos de la parte B.

Ejemplo 6 (Referencia)

Ingrediente	Peso/unidad (mg)
Parte A (gránulo)	
<hr/>	
Glimepirida	1.00
Lactosa	52.90

MCC 101	7.70
Glicolato sódico de almidón	5.60
HPMC	2.10
Estearato de magnesio	0.70
Parte B (minicomprimido)	
<hr/>	
Maleato de rosiglitazona	5.30
Lactosa	33.20
MCC 101	5.50
Glicolato sódico de almidón	4.00
HPMC	1.50
Estearato de magnesio	0.50
TOTAL	120.00

Los ingredientes de la parte A se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica.

5 Los ingredientes de la parte B se mezclaron según procedía y como es práctica habitual en la industria de la formulación farmacéutica. El gránulo subsiguiente se comprimió en comprimidos.

Se introdujo en una cápsula del tamaño apropiado la cantidad apropiada de gránulos para proporcionar la concentración de la parte A requerida y se añadió un número apropiado de minicomprimidos de la parte B.

En los ejemplos anteriores la parte A se refiere a la primera composición de API y la parte B a la segunda composición de API.

10 En las siguientes reivindicaciones y en la memoria descriptiva de la invención anterior, excepto cuando el contexto requiera lo contrario debido a lenguaje expreso o una implicación necesaria, la palabra “comprender” o variaciones tales como “comprende” o “que comprende” se utilizan con un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de los rasgos mencionados pero no para incluir la presencia o adición de rasgos adicionales en varias realizaciones de la invención.

15 Se sobreentenderá claramente que, aunque en la presenta se hace referencia a varias publicaciones de la técnica anterior, estas referencias no constituyen una admisión de que ninguno de estos documentos formen parte del conocimiento general común en la técnica, ni en Australia ni en ningún otro país.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica para la administración de dos principios activos farmacéuticos a un sujeto, que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos, donde dicho primer principio activo farmacéutico es fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y dicho segundo principio activo farmacéutico es olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y donde dichas primera y segunda formas físicas se seleccionan para que sean diferentes para minimizar las interacciones entre dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas y para permitir la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.
2. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicha composición farmacéutica comprende una formulación de liberación instantánea y dicha segunda composición farmacéutica comprende una formulación de liberación prolongada.
3. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina.
4. La forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición de olanzapina no contiene celulosa microcristalina y la composición de fluoxetina no contiene lactosa.
5. La forma farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que está en forma de una cápsula de gelatina dura rellena con dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas.
6. La forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha primera composición farmacéutica o dicha segunda composición farmacéutica está recubierta.
7. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la forma farmacéutica está constituida por (peso/unidad (mg)):
- | | |
|---------------------------------|----------------|
| Parte A: | Gránulo |
| Clorhidrato de fluoxetina | 27.95 mg |
| Almidón de maíz | 10.00 mg |
| Almidón de maíz pregelatinizado | 85.725 mg |
| Estearato de magnesio | 1.325 mg |
| Parte B: | Minicomprimido |
| Olanzapina | 6.00 mg |
| Lactosa anhidra | 47.15 mg |
| Almidón de maíz | 5.00 mg |
| Almidón de maíz pregelatinizado | 1.25 mg |
| Crospovidona | 2.00 mg |
| Estearato de magnesio | 0.60 mg |
8. Un método de formulación de una forma farmacéutica que comprende dos principios activos farmacéuticos, que comprende:
- proporcionar una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos; y proporcionar una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo

farmacéutico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos; y

combinar dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas en dicha forma farmacéutica;

donde dicho primer principio activo farmacéutico es clorhidrato de fluoxetina y dicho segundo principio activo farmacéutico es olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y

donde dichas primera y segunda formas físicas se seleccionan para que sean diferentes para minimizar las interacciones entre dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas y para permitir la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende rellenar una cápsula de gelatina dura con primera dicha composición farmacéutica y añadir dicha segunda composición farmacéutica.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dicha forma farmacéutica está constituida por (peso/unidad (mg)):

Parte A:	Gránulo
Clorhidrato de fluoxetina	27.95 mg
Almidón de maíz	10.00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	85.725 mg
Estearato de magnesio	1.325 mg
Parte B:	Minicomprimido
Olanzapina	6.00 mg
Lactosa anhidra	47.15 mg
Almidón de maíz	5.00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	1.25 mg
Crospovidona	2.00 mg
Estearato de magnesio	0.60 mg

11. Un método de preparación de una forma farmacéutica que comprende dos principios activos farmacéuticos para el análisis de dichos principios activos farmacéuticos, comprendiendo dicha forma farmacéutica una primera composición farmacéutica que comprende un primer principio activo farmacéutico, donde dicho primer principio activo farmacéutico es clorhidrato de fluoxetina, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una primera forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en polvo, gránulos, pildoritas, microesferas o minicomprimidos, y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo principio activo farmacéutico, donde dicho segundo principio activo farmacéutico es olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una segunda forma física seleccionada a partir del grupo constituido por una forma en gránulos, pildoritas, microesferas, minicomprimidos o comprimidos, donde se realiza la separación de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para su análisis en función de la diferencia de tamaño.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende cribar dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas para separarlas.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende seleccionar manualmente dicha segunda composición farmacéutica de dicha primera composición farmacéutica en función de un juicio visual del tamaño.