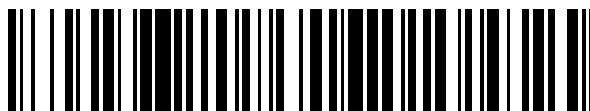


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 179**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07840632 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2152237**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica**

30 Prioridad:

03.05.2007 US 915761 P

03.07.2007 US 947731 P

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

01.04.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KAPSI, SHIVAKUMAR G. y

MULLER, FRANCIS X.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 565 179 T3

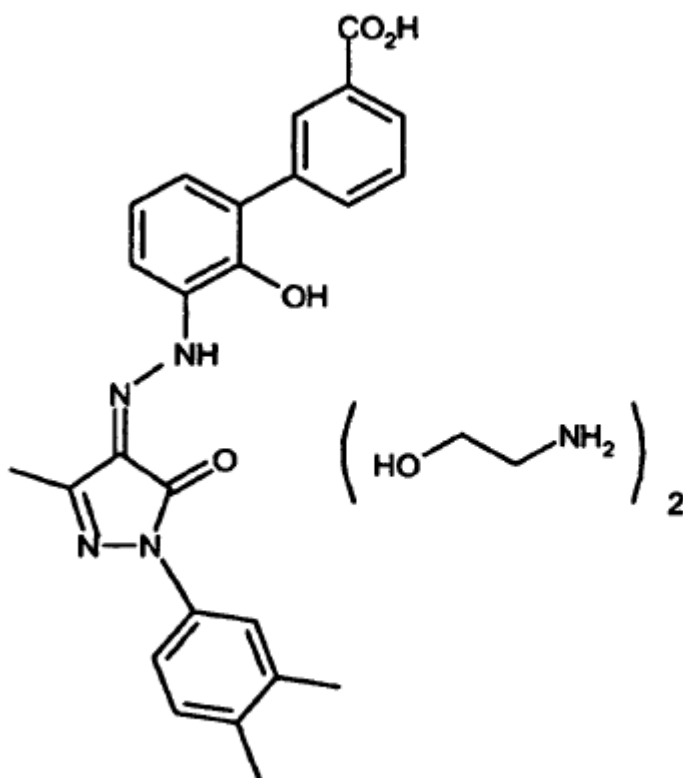
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nueva composición farmacéutica

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, de manera apropiada comprimidos, de manera apropiada cápsulas, que comprenden bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula (I) y en lo sucesivo denominado como "eltrombopag olamina" o Compuesto B:



(Compuesto B).

10 Antecedentes de la invención

- El ácido 3'-[N-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxibifenil-3- carboxílico (en lo sucesivo Compuesto A) es un compuesto que se revela y reivindica, junto con las sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como un agonista del receptor de TPO, particularmente en la mejora de la producción de plaquetas y en particular en el tratamiento de la trombocitopenia, en la Solicitud Internacional No. PCT/US01/16863, que tiene una fecha de presentación internacional del 24 de mayo de 2001; la Solicitud Internacional Número WO 01/89457 y una fecha de Solicitud Internacional del 29 de noviembre, 2001; que tiene la Solicitud de los Estados Unidos Número US2004/0019190 A1, que tiene una fecha de la Solicitud de los Estados Unidos del 29 de enero de 2004; ahora la Patente de los Estados Unidos No. 7,160,870, expedida el 9 de enero de 2007, la divulgación de la cual se incorpora en este documento por referencia.

- 20 La sal bis-(monoetanolamina) de este compuesto se revela (revelada como ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, que también describe el Compuesto A) en la Solicitud Internacional No. PCT/US03/16255, que tiene una fecha de presentación internacional del 21 de mayo de 2003; la Solicitud Internacional Número WO 03/098002 y una fecha de la Solicitud Internacional del 4 de diciembre, 2003; que tiene la Solicitud de los Estados Unidos Número US2006/0178518 A1, que tiene una fecha de la Solicitud de los Estados Unidos del 10 de agosto, 2006; la divulgación de la cual se incorpora en este documento por referencia.

El compuesto A se revela para el tratamiento de enfermedades/lesiones degenerativas en la Solicitud Internacional No. PCT/US04/013468, que tiene una fecha de presentación internacional del 29 de abril de 2004; la Solicitud Internacional Número WO 04/096154 y una fecha de Solicitud Internacional del 11 de noviembre de 2004; que tiene la Solicitud de los Estados Unidos Número US2007/0105824 A1, que tiene una fecha de la Solicitud de los Estados Unidos del 10 de mayo, 2007; la divulgación de la cual se incorpora en este documento por referencia.

Las composiciones que pueden contener el Compuesto A y/o el Compuesto B se revelan en la Solicitud Internacional No. PCT/US01/16863, la Solicitud Internacional No. PCT/US03/16255 y la Solicitud Internacional No. PCT/US04/013468.

Las formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas son formas populares y útiles de medicamentos para dispensar compuestos farmacéuticamente activos. Se conoce una variedad de tales formas, incluyendo comprimidos, cápsulas, pellets, comprimidos para deshacer en la boca, y polvos.

Sin embargo, la formulación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida aceptable a escala comercial, no siempre es sencilla. La fórmula y el proceso de fabricación deben ser tal como para proveer una forma de dosificación sólida integral que mantiene su integridad hasta su uso. La forma de dosificación sólida también debe poseer propiedades de disolución y de desintegración aceptables con el fin de proveer el perfil deseado en uso. Los compuestos farmacéuticamente activos con baja solubilidad y/o que pueden reaccionar con excipientes utilizados comúnmente pueden presentar problemas particulares en la preparación de formas de dosificación sólidas de alta calidad, ya que las propiedades físicas del fármaco influyen en las propiedades de la forma de dosificación sólida. El formulador debe equilibrar las propiedades únicas del fármaco con las propiedades de cada excipiente con el fin de preparar una forma de dosificación sólida segura, eficaz y fácil de usar.

La eltrombopag olamina presenta el formulador con preocupaciones únicas cuando se intenta formular este compuesto en una forma de dosificación farmacéutica oral sólida apropiada, de manera apropiada un comprimido, de manera apropiada una cápsula, con un perfil farmacocinético deseable, particularmente a escala comercial. Tales preocupaciones incluyen, pero no se limitan a; la tendencia del compuesto para formar complejos metálicos insolubles cuando entra en contacto con excipientes que contienen un metal de coordinación, disolución lenta del compuesto a partir de formas de dosificación sólidas y la tendencia del compuesto para experimentar una reacción de Maillard cuando entra en contacto con excipientes que contienen azúcares reductores. La realización significativa de estas preocupaciones tendrá un efecto adverso en la administración *in vivo* de eltrombopag olamina.

Sería deseable proporcionar la eltrombopag olamina en una forma de dosificación farmacéutica oral sólida en una escala comercial con un perfil farmacocinético deseable.

La presente invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen eltrombopag olamina, de manera apropiada la forma de dosificación sólida es un comprimido, de manera apropiada la forma de dosificación sólida es una cápsula, de manera apropiada estas formas de dosificación sólidas se producen a escala comercial.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de eltrombopag olamina. La invención también se relaciona con un proceso para la fabricación de gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden eltrombopag olamina.

En un aspecto, se proporciona un comprimido farmacéutico que comprende:

a) Una cantidad de bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico seleccionada desde aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg en donde el comprimido comprende

b) Desde aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;

c) Desde aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de uno o más diluyentes seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina;

d) Hasta aproximadamente el 8% de aglutinante;

e) Hasta aproximadamente un 2% de lubricante; y

f) Desde 4% a aproximadamente 12% de disgregante.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, de manera apropiada comprimidos, de manera apropiada cápsulas, que comprenden eltrombopag olamina que se formulan utilizando diluyentes que son sustancialmente libres de azúcares reductores, que como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones incluye diluyentes que son libres de azúcares reductores, y que son sustancialmente libres de metales de coordinación, que como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones incluye diluyentes que están libres de metales de coordinación. Tales gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con comprimidos farmacéuticos recubiertos con película que comprenden eltrombopag olamina, en donde el recubrimiento con película no contiene metales de coordinación, o solamente una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual a o menor que 0.025 partes del Compuesto B. Tales comprimidos exhiben unas propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que comprenden eltrombopag olamina que están formulados con un intervalo de tamaño de partícula del fármaco definido donde aproximadamente el 90% del tamaño de partícula del fármaco está en el intervalo de 10 a 90 micras. Tales comprimidos exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen eltrombopag olamina que comprende un alto porcentaje de disgregante, de manera apropiada una cantidad igual o mayor que 4%. Tales comprimidos exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de la trombocitopenia, método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para agonizar el receptor de TPO, método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

También se incluyen en la presente invención métodos de coadministración de gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención con ingredientes activos adicionales.

Breve descripción de los dibujos

Figura - 1 La figura 1 representa la comparación de disolución de comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que contiene metal con los comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que no contiene metal.

Figura - 2 La figura 2 representa el efecto del tamaño de partícula del API sobre la disolución de eltrombopag a partir de comprimidos de 75mg.

Descripción detallada de la invención

Por el término "metal de coordinación" y "metales de coordinación" y sus derivados, tal como se utiliza en este documento, se entiende un metal o un excipiente que contiene metal, de manera apropiada un diluyente, o material de recubrimiento de comprimidos que contiene metal, que forma un complejo, tal como un complejo de quelato, en presencia de eltrombopag olamina. Ejemplos de tales metales incluyen:

aluminio, calcio, cobre, cobalto, oro, hierro, magnesio, manganeso y zinc.

Por el término "azúcar reductor", como se utiliza en este documento, se entiende un azúcar o excipiente que contiene azúcar, de manera apropiada un diluyente, que reacciona con eltrombopag olamina para formar un producto de Maillard cuando se mezclan juntos. Ejemplos de tales azúcares reductores incluyen:

lactosa, maltosa, glucosa, arabinosa y fructosa.

El término reacción de Maillard es bien conocido en el arte y se utiliza en este documento en cuanto a su significado estándar. Generalmente, el término reacción de Maillard se utiliza en este documento para significar la reacción de un azúcar reductor, como se define en este documento, en una formulación, de manera apropiada gránulos o formas de dosificación sólidas, con eltrombopag olamina que produce un pigmento o pigmentos, de manera apropiada un

pigmento marrón. Los pigmentos se denominan en este documento como productos de Maillard. La producción de tales productos de Maillard es una indicación de inestabilidad química.

5 Como se utiliza en este documento, el término "propiedades mejoradas" y sus derivados, contempla varias ventajas para el perfil farmacocinético de la liberación *in vivo* del Compuesto B a partir de una formulación, de manera apropiada gránulos o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, que utiliza un aspecto de la presente invención cuando se
10 se compara con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, de manera apropiada, la formulación se produce en una escala comercial, y variará dependiendo del aspecto particular de la invención que será utilizada. Ejemplos de propiedades mejoradas incluyen: aumento de la biodisponibilidad oral, reducción de la formación de complejos metálicos insolubles, estabilidad química mejorada, un perfil farmacocinético consistente y una velocidad de disolución constante.

Como se utiliza en este documento, el término "fármaco" o "ingrediente activo" y sus derivados, significa Compuesto B o eltrombopag olamina.

15 Por el término "escala comercial" y sus derivados, tal como se utiliza en este documento, se entiende, preparación de una escala de lote mayor de aproximadamente 20 kg de la mezcla de granulación, de manera apropiada mayor que 50 kg, de manera apropiada mayor que 75 kg o un tamaño de lote apropiado para preparar al menos aproximadamente 50,000 comprimidos, de manera apropiada al menos 75,000 comprimidos, de manera apropiada al menos 100,000 comprimidos.

20 Cuando se indica que los diluyentes para su uso en este documento y en las reivindicaciones están sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, se contempla que cantidades menores, por ejemplo: aproximadamente 5% o menos, del componente diluyente puede contener un metal o metales de coordinación y/o un azúcar reductor o azúcares reductores. En este aspecto de la invención, se cree que cantidades muy pequeñas de metales de coordinación y/o azúcares reductores se pueden incorporar en el componente diluyente sin afectar negativamente al rendimiento del comprimido.

25 El término "cantidad eficaz" y derivados del mismo, significa que la cantidad de un fármaco o ingrediente activo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una
30 disminución de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se utiliza en este documento, el término "formulación" y derivados del mismo, a menos que se defina otra cosa se relaciona con gránulos y/o formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la invención que contienen eltrombopag olamina.

35 Por el término "coadministración" y derivados del mismo tal como se utiliza en este documento, se entiende ya sea administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de gránulos y/o una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención y un ingrediente activo adicional o ingredientes, conocidos para tratar la trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y trasplante de médula ósea y otras afecciones con producción de plaquetas deprimidas. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, tal como se utiliza en este documento, incluye cualquier agente o compuesto terapéutico conocido o que demuestra
40 propiedades ventajosas cuando se administra con TPO o un mimético de TPO. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en un tiempo de proximidad cercana entre sí. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

45 Ejemplos de un ingrediente activo o ingredientes adicionales para su uso en combinación con las formulaciones actualmente inventadas incluyen, pero no se limitan a: agentes quimioprotectores o mieloprotectores tales como G-CSF, BB10010 (Clemons et al., Breast Cancer Res. Treatment, 1999, 57, 127), amifostina (Ethyol) (Fetscher et al., Current Opinion in Hemat., 2000, 7, 255-60), SCF, IL-11, MCP-4, IL-1-beta, AcSDKP (Gaudron et al., Stem Cells, 1999, 17, 100-6), TNF- α , TGF β , MIP-1 α (Egger et al., Bone Marrow Transpl., 1998, 22 (Suppl. 2), 34-35), y otras moléculas identificadas como que tienen propiedades anti-apoptóticas, de supervivencia o proliferativas.

50 Por el término "gránulos" y derivados del mismo, tal como se utiliza en este documento, se refiere a las partículas formuladas que comprenden eltrombopag olamina, diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y de manera apropiada también aglutinantes y/o lubricantes y/o disgregantes de tal manera que las partículas sean apropiadas para la utilización en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas. También es posible administrar los gránulos directamente a un

sujeto en necesidad del mismo como un medicamento. Sin embargo, se anticipa que los gránulos se utilizan más de manera apropiada en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas, como se indica anteriormente.

5 Por el término "forma de dosificación farmacéutica oral sólida" y "forma de dosificación sólida" y derivados del mismo, como se utiliza en este documento, se refiere a una preparación farmacéutica final que comprende el trombolítico olamina, dichos comprimidos, cápsulas, gránulos, comprimidos para deshacer en la boca y polvos (incluyendo versiones recubiertas de cualquiera de tales preparaciones) que son apropiados para la administración *in vivo*.

10 De manera apropiada, los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden el trombolítico olamina, un diluyente (también conocido como agente de relleno o agente de carga), y también de manera apropiada un aglutinante y/o un lubricante y/o un disgregante. Los expertos en el arte reconocerán que un material dado puede proveer una o más funciones en la formulación del comprimido, aunque el material generalmente se incluye para una función primaria. Los porcentajes de diluyente, aglutinante, lubricante y disgregante proporcionados en este documento y en las reivindicaciones son en peso del comprimido.

15 Los diluyentes proporcionan volumen, por ejemplo, con el fin de hacer el comprimido de un tamaño práctico para su procesamiento. Los diluyentes también pueden ayudar al procesamiento, por ejemplo, proporcionando propiedades físicas mejoradas tales como el flujo, la compresibilidad, y la dureza del comprimido. Debido al porcentaje relativamente alto de diluyente y la cantidad de contacto directo entre el diluyente y el compuesto activo en la formulación farmacéutica típica, la interacción del diluyente con el compuesto activo es de particular interés para el formulador. Ejemplos de diluyentes apropiados para el uso general incluyen: agentes de carga solubles en agua y agentes de carga insolubles en agua, tales como fosfato de calcio (por ejemplo, di y tri-básico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín, secado por pulverización o lactosa anhidra, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa en polvo), almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina, azúcar en polvo, azúcar compresible, sacarosa, dextrosa, e inositol. Los diluyentes que no contienen metales de coordinación y los diluyentes que son azúcares no reductores son apropiados para los comprimidos de la presente invención. Los diluyentes apropiados para uso en esta invención incluyen celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, y maltodextrina. Los diluyentes no apropiados incluyen fosfato de calcio (por ejemplo, di y tri básico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín, y lactosa seca por pulverización o anhidra. En una realización de la presente invención, el diluyente se compone de uno o ambos de manitol y celulosa microcristalina.

30 Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden por lo general desde aproximadamente 25% a aproximadamente 89%, de uno o más diluyentes.

Un aspecto de la presente invención comprende gránulos en donde los gránulos se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores.

35 Un aspecto de la presente invención comprende formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas en donde las formas de dosificación sólidas se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores.

40 Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en donde los comprimidos se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores.

Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, en donde las cápsulas se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores.

45 Los aglutinantes confieren propiedades cohesivas al material en polvo. Ejemplos de aglutinantes apropiados para su uso en la presente invención incluyen: almidón (por ejemplo, pasta, pregelatinizado, mucílago), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, lactosa, dextrina, xilitol, sorbitol), polimetacrilatos, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, ácidos alginicos y sales de los mismos tales como alginato de sodio, goma tragacanto, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, goma guar, zeína), derivados de celulosa [tales como carboximetilcelulosa y sales de los mismos, metilcelulosa (MC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC)], polivinilpirrolidona, Veegum, arabogalactan de alerce, polietilenglicol, ceras, agua, alcohol, silicato de magnesio y aluminio, y bentonitas. En una realización de la presente invención, el aglutinante comprende polivinilpirrolidona (PVP).

Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden por lo general hasta aproximadamente 8% de aglutinante. Las formulaciones comprenden de manera apropiada hasta aproximadamente 5%, de manera apropiada hasta aproximadamente 2% de aglutinante.

5 Los lubricantes se usan generalmente para mejorar el procesamiento, por ejemplo, para evitar la adhesión del material de formulación para el equipo de fabricación, reducir la fricción entre partículas, mejorar la tasa de flujo de la formulación, y/o ayudar a la expulsión de las formulaciones de los equipos de fabricación. Ejemplos de lubricantes apropiados para su uso en la presente invención incluyen: talco, estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, los CARBOWAX), parafina líquida, lauril sulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato sódico, estearil fumarato de sodio, DL-leucina, y derivados de sílice (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal, sílice pirogénica y silicoaluminato de sodio hidratado). En una realización de la presente invención, el lubricante comprende estearato de magnesio.

15 Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden por lo general hasta aproximadamente 2% de lubricante. Las formulaciones comprenden de manera apropiada hasta aproximadamente 1.5%, de manera apropiada hasta aproximadamente 1% de lubricante.

20 Se emplean disgregantes para facilitar la ruptura o desintegración de la formulación después de la administración. Ejemplos de disgregantes apropiados para su uso en la presente invención incluyen: almidones, celulosas, gomas, polímeros reticulados, y agentes efervescentes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón sódico, Veegum HV, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, goma de celulosa modificada (por ejemplo, Ac-Di-Sol R), agar, bentonita, arcilla de montmorillonita, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, resinas de intercambio iónico (por ejemplo, potasio polyacrin), ácido alginico y alginatos, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa y sales de los mismos tales como lauril sulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio hidratado, bicarbonato de sodio en mezcla con un acidulante, tal como ácido tartárico o ácido cítrico. En una realización de la presente invención, el disgregante es glicolato de sodio de almidón.

25 Los gránulos y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden por lo general una cantidad desde 4% a aproximadamente 12% de disgregante. Las formulaciones comprenden de manera apropiada de aproximadamente 6% a aproximadamente 10%, de manera apropiada de aproximadamente 7% a 9% de disgregante.

30 Las formas orales sólidas de dosificación farmacéuticas, de manera apropiada comprimidos, de manera apropiada cápsulas de la presente invención por lo general tendrán un tamaño de hasta 1 gramo, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 gramos a aproximadamente 0.8 gramos. Estas formas de dosificación sólidas comprenden por lo general desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg de eltrombopag olamina por forma de dosificación. En realizaciones apropiadas, las formas de dosificación sólidas comprenden desde aproximadamente 5 a 35 aproximadamente 200 mg de eltrombopag olamina (por ejemplo, en una forma de dosificación de 100 a 800 mg). Las formulaciones de comprimidos de la invención pueden tener una variedad de formas, incluyendo de diamante, cápsula modificada, oval modificado, y hexagonal, y opcionalmente puede tener una inclinación.

Comprimidos

40 La elección de tipos particulares y las cantidades de excipientes, y la técnica de formación de comprimidos empleados depende de las propiedades adicionales de eltrombopag olamina y los excipientes, por ejemplo, capacidad de compresión, capacidad de flujo, tamaño de partícula, compatibilidad, y densidad. Los comprimidos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación seca, granulación en lecho fluido, y granulación en húmedo, y el tipo de excipientes utilizados variará de acuerdo con lo anterior. Se ha encontrado que la granulación en húmedo es particularmente apropiada para proveer una alta resistencia, rotura baja de 45 comprimidos que comprenden concentraciones relativamente altas de eltrombopag olamina (por ejemplo, aproximadamente 40% o más), en una escala apropiada para la producción comercial. Los comprimidos granulados en húmedo de la invención apropiados comprenden gránulos que contienen eltrombopag olamina y uno o más de agentes de carga, aglutinantes y disgregantes, en donde los gránulos se mezclan con agente de carga adicional, aglutinante, disgregante y/o lubricante para formar una mezcla de compresión que se comprime para formar comprimidos.

50 Se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, de manera apropiada preparadas a escala comercial, que comprenden eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación húmeda utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores. También se incluyen en la presente invención tales composiciones farmacéuticas que contienen un recubrimiento con película, en donde el recubrimiento con película

no contiene metales de coordinación, o solamente una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual a o menor que 0.025 partes del Compuesto B.

5 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo, de manera apropiada a una escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 10 micras, pero menor de 90 micras.

10 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo, de manera apropiada a una escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 10 micras, pero menos de 90 micras, de manera apropiada mayor que 20 micras, pero menos de 50 micras.

15 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo, de manera apropiada a una escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 50% de las partículas eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 5 micras, pero menos de 50 micras, de manera apropiada mayor que 5 micras, pero menos de 20 micras.

20 En una realización de la presente invención, los comprimidos de la presente invención comprenden:

(i) desde aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;

(ii) desde aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;

(iii) hasta aproximadamente 8% de aglutinante, de manera apropiada hasta aproximadamente 5%, de manera apropiada hasta aproximadamente 4%;

25 (iv) hasta aproximadamente 2% de lubricante, de manera apropiada hasta aproximadamente 1.5%, de manera apropiada hasta aproximadamente 1 %; y

(v) desde 4% a aproximadamente 12% de disgregante, de manera apropiada 6% a 10%, de manera apropiada desde 7% a 9%.

30 Comprimidos granulados en húmedo apropiados comprenden, en peso del comprimido, desde aproximadamente 10% a aproximadamente 95% de intragranulos activos de eltrombopag olamina y desde aproximadamente 5% a aproximadamente 90% de excipientes externos; en donde los intragranulos activos de eltrombopag olamina comprenden, en peso de los intragranulos:

(i) desde aproximadamente 2% a aproximadamente 88% de eltrombopag olamina;

(ii) desde aproximadamente 10% a aproximadamente 96% de diluyente;

35 (iii) desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5% de aglutinante, y

(iv) opcionalmente desde 0% a aproximadamente 4% de disgregante;

y en donde los excipientes externos comprenden, en peso del comprimido:

(i) desde 0% a aproximadamente 70% de diluyente;

40 (ii) desde aproximadamente 0.25% a aproximadamente 2%, de manera apropiada desde aproximadamente 0.25% a aproximadamente 1.25% de lubricante; y

(iii) desde 4% a aproximadamente 10% de disgregante.

En las realizaciones anteriores, el diluyente es de manera apropiada una combinación de manitol y celulosa microcristalina, el azúcar no reductor es de manera apropiada manitol, el aglutinante es de manera apropiada polivinilpirrolidona, el lubricante es de manera apropiada estearato de magnesio, y el disgregante es de manera

apropiada glicolato de sodio de almidón. Apropriadamente, el agente de carga intragranulos es una mezcla de manitol y celulosa microcristalina y el agente de carga externo es celulosa microcristalina.

En una realización de la presente invención, los comprimidos se recubren con un recubrimiento con película formado a partir de una composición de recubrimiento con película acuosa. Las composiciones de recubrimiento con película acuosa apropiadas para uso en la presente invención comprenden un polímero formador de película, agua como un vehículo, y opcionalmente uno o más adyuvantes tales como los conocidos en el arte de recubrimiento con película. Cuando el recubrimiento con película contiene un metal de coordinación, como se utiliza en este documento, la cantidad de metal de coordinación es aproximadamente igual a o menor que 0.025 partes del Compuesto B.

El polímero formador de película se selecciona para formar recubrimientos con propiedades mecánicas (por ejemplo, resistencia mecánica, flexibilidad) apropiadas para cumplir los requisitos de rendimiento, tales como los requeridos por el entorno de uso previsto (por ejemplo, perfil de disolución en los fluidos gastrointestinales), y/o uso (por ejemplo, viscosidad de la solución). Ejemplos de polímeros formadores de película apropiados incluyen polímeros celulósicos (por ejemplo, éteres de celulosa tales como HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, sulfato de sodio etil celulosa, carboximetil celulosa y similares); polivinilpirrolidona; zeína; y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster del ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y similares). Se prefieren los polímeros celulósicos en la presente invención, especialmente los éteres celulósicos y más especialmente HPMC y HPC. Los polímeros se proporcionan por lo general en ya sea las soluciones basadas en solventes acuosos u orgánicos o dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros se pueden proporcionar en forma seca, sola o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), que se hace en una solución o dispersión por el usuario mediante la mezcla con el vehículo acuoso.

La composición de recubrimiento con película acuosa comprende además agua como vehículo para los otros componentes, para facilitar su entrega a la superficie del comprimido. El vehículo puede comprender además opcionalmente uno o más solventes solubles en agua, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol, propanol) y cetonas (por ejemplo, acetona). El experto en el arte puede seleccionar los componentes del vehículo apropiados para proveer una buena interacción entre el polímero formador de película y el vehículo para asegurar buenas propiedades de película. En general, la interacción polímero-vehículo está diseñada para producir la máxima extensión de la cadena de polímero para producir películas que tienen la mayor fuerza de cohesión y las propiedades mecánicas de este modo. Los componentes también se seleccionan para proveer una buena deposición del polímero formador de película sobre la superficie del comprimido, de manera que se consigue una película coherente y adherente.

La composición de recubrimiento con película acuosa puede comprender opcionalmente uno o más adyuvantes conocidos en la técnica, tales como plastificantes, colorantes, eliminadores de la pegajosidad, polímeros formadores de película secundarios, auxiliares de flujo, surfactantes (por ejemplo, para ayudar a la dispersión), maltodextrina, y polidextrosa.

Los plastificantes proporcionan flexibilidad a la película, lo que puede reducir el agrietamiento de la película y mejorar la adhesión al comprimido. Los plastificantes apropiados tendrán por lo general un alto grado de compatibilidad con el polímero formador de película y suficiente permanencia de tal manera que las propiedades de recubrimiento son generalmente estables. Ejemplos de plastificantes apropiados incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, peso molecular desde 200 a 20.000, incluyendo PEG 400, 4000, 6000, 8000, y 20000 de Union Carbide), triacetato de glicerina (también conocido como triacetina), monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo, acetil citrato de tributilo), ésteres de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo), aceite mineral y jarabe de glucosa hidrogenado. En una realización de la presente invención, el plastificante se selecciona entre polietilenglicoles, triacetina, propilenglicol, glicerina y mezclas de los mismos.

La composición de recubrimiento con película acuosa comprende de manera apropiada uno o más colorantes. Además de mejorar el atractivo estético, el colorante proporciona la identificación del producto. Los colorantes apropiados incluyen los aprobados y certificados por la FDA, incluyendo colorantes aprobados FD & C y D & C, lacas y pigmentos, y dióxido de titanio, siempre que el recubrimiento con película no contiene metales de coordinación, o solamente una cantidad de metal de coordinación aproximadamente igual o inferior a 0.025 partes del Compuesto B.

De manera apropiada, el colorante comprende uno o más agentes colorantes seleccionados del grupo que consiste en óxidos de hierro rojo, colorantes rojos y lacas, óxidos de hierro amarillo, colorantes y lacas de color amarillo, dióxido de titanio, y carmín de índigo. Por ejemplo, el colorante puede ser seleccionado para proveer un matiz de color beige claro, por ejemplo, que consiste esencialmente en a) óxido de hierro rojo, colorante rojo, y/o laca roja, b) óxido de hierro amarillo, colorante amarillo, y/o laca amarilla, y c) dióxido de titanio. Alternativamente, el colorante puede ser seleccionado para proveer un matiz de color rosa (por ejemplo, que consiste esencialmente en dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, colorante rojo y/o laca roja); un matiz de color verde claro (por ejemplo, que consiste esencialmente en óxido de hierro amarillo, colorante amarillo y/o laca amarilla, índigo carmín, y dióxido de titanio); un matiz de color azul

claro (por ejemplo, que consiste esencialmente de dióxido de titanio e índigo carmín); o un matiz de color naranja (por ejemplo, que consiste esencialmente de dióxido de titanio y amarillo ocaso).

Los colorantes mencionados anteriormente que contienen un metal de coordinación son aceptables a un nivel aproximadamente igual a o menor que 0.025 partes del Compuesto B.

5 En realizaciones alternativas apropiadas, la composición de recubrimiento con película acuosa para su uso en la presente invención comprende:

(i) un polímero formador de película celulósica; y

(ii) un plastificante.

10 De manera apropiada, tales composiciones comprenden además un colorante. Tales composiciones pueden comprender además opcionalmente uno o más adyuvantes tales como un agente antiadherente, auxiliar de flujo, surfactante, y polímero formador de película secundario.

15 Ejemplos de agentes antiadherentes opcionales incluyen lecitina, ácido esteárico, aceite mineral, almidón derivatizado modificado, dextrina de tapioca, y polietilenglicol. Ejemplos de polímeros formadores de película secundarios opcionales incluyen alginato de sodio, alginato de propilenglicol, y polivinilpirrolidona. Ejemplos de surfactantes opcionales incluyen dioctil sulfosuccinato de sodio y polisorbato 80. Ejemplos de auxiliares de flujo opcionales incluyen talco, sílice de pirólisis, bentonita, aceites vegetales hidrogenados, estearinas, y ceras.

20 La composición de recubrimiento con película acuosa por lo general comprenderá desde aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de manera apropiada aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, sólidos de recubrimiento en el vehículo. En realizaciones apropiadas, los sólidos por lo general comprenden desde aproximadamente 25% a aproximadamente 70%, de manera apropiada aproximadamente 60% a aproximadamente 70% de polímero formador de película, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de manera apropiada aproximadamente 6% a aproximadamente 8% de plastificante, y aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de colorante, en peso.

25 Un número de composiciones de recubrimiento con película acuosa apropiadas están disponibles comercialmente. La composición de recubrimiento con película acuosa se puede proveer en forma de una solución o dispersión. Alternativamente, la composición se puede proveer en una forma seca que se puede combinar con los componentes del vehículo de acuerdo con las instrucciones del proveedor antes del recubrimiento del comprimido. De forma apropiada, las composiciones de recubrimiento con película acuosa son las disponibles comercialmente de Colorcon, Inc. of West Point, PA, bajo la marca comercial OPADRY y OPADRY II (ejemplos no limitantes incluyen Opadry Blanco YS-1-7706-G, Opadry Amarillo 03B92357, Opadry Azul 03B90842). Estas composiciones están disponibles como composiciones de recubrimiento con película seca que se pueden diluir en agua poco antes de usar. Las formulaciones OPADRY y OPADRY II comprenden un polímero formador de película celulósica (por ejemplo, HPMC y/o HPC), y pueden contener povidona, maltodextrina, un plastificante (por ejemplo, triacetina, polietilenglicol), polisorbato 80, un colorante (por ejemplo, dióxido de titanio, uno o más colorantes o lacas), y/u otros polímeros formadores de película apropiados (por ejemplo, copolímeros acrilato-metacrilato). Las formulaciones OPADRY o OPADRY II pueden comprender un plastificante y uno o más de maltodextrina y povidona (incluyendo, pero no limitando a) triacetina y povidona o maltodextrina o lactosa, o b) polietilenglicol y povidona o maltodextrina).

Los comprimidos también se recubren de manera apropiada para proveer un recubrimiento uniforme sin manchas. Los comprimidos por lo general se recubren para proveer un aumento de peso seco del comprimido desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, de manera apropiada de aproximadamente 3 a 4%.

40 Los núcleos de los comprimidos no recubiertos se recubren con la composición de recubrimiento con película acuosa mediante métodos bien conocidos en la técnica utilizando equipos disponibles comercialmente (por ejemplo, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). En general, el proceso implica generalmente el rodamiento o caída libre de los comprimidos en una bandeja, o suspendiendo los comprimidos en un cojín de aire (lecho fluidizado), y de forma intermitente o de forma continua (preferiblemente de forma continua) pulverizar una fina niebla de gotitas atomizadas de la composición de recubrimiento sobre los comprimidos, las gotas humectantes, de dispersión y de coalescencia en la superficie de los comprimidos para formar un recubrimiento con película adherente y coherente. Por lo general, los comprimidos se calientan a aproximadamente 40-50 °C, de manera apropiada de aproximadamente 45 a 50 °C, por ejemplo, por el aire que tiene una temperatura hasta aproximadamente 75 °C, de manera apropiada aproximadamente 65 a 70 °C.

50 Proceso de elaboración del comprimido

Los comprimidos farmacéuticos de la invención que son granulados en húmedo se pueden preparar por un proceso que comprende las etapas de:

I) preparación de los gránulos; que comprende las etapas de:

- 5 a) mezclar juntos los materiales secos que comprenden el trombolítico, un diluyente, un aglutinante, y opcionalmente un disgregante durante un tiempo suficiente para homogeneizar los materiales;
- b) adicionar un fluido de granulación a la mezcla de materiales secos, preferiblemente mientras se mezcla;
- c) mezclar el fluido de granulación con la mezcla de materiales secos durante un tiempo de granulación suficiente para generalmente humedecer uniformemente los materiales secos, con el fin de formar gránulos húmedos;
- d) moler en húmedo los gránulos húmedos;
- 10 e) secar los gránulos molidos en húmedo para formar gránulos secos; y
- f) moler en seco los gránulos secos para formar gránulos del tamaño deseado;

II) preparación del comprimido; que comprende las etapas de:

- a) mezclar los gránulos preparados en la etapa I) f) con excipientes externos que comprenden un agente de carga, un lubricante y un disgregante durante un tiempo suficiente para homogeneizar los gránulos y excipientes externos; y
- 15 b) comprimir la mezcla que comprende los gránulos y excipientes externos para formar un comprimido.

De manera apropiada, los comprimidos son adicionalmente recubiertos con película, especialmente recubiertos con película acuosa.

- 20 En la preparación de gránulos granulados en húmedo, los materiales secos se pueden mezclar con un equipo apropiado, tal como se conoce en la técnica (por ejemplo, Granulador/mezclador Niro-Fielder, Bear Varimixer, Granulador/mezclador de cizallamiento alto Key) durante un tiempo suficiente para homogeneizar los materiales, por ejemplo, durante aproximadamente 3 minutos.

- 25 A continuación, se adiciona el fluido de granulación a la mezcla seca, preferiblemente mientras se mezcla. El fluido de granulación es de manera apropiada agua, aunque alternativamente puede estar compuesto de agua en mezcla con uno o más de aglutinantes tales como PVP y HPMC, desde aproximadamente 10 % v/p a aproximadamente 30 % v/p del fluido de granulación, basado en la mezcla de granulación húmeda total, se usa de manera apropiada. Los materiales secos y fluidos de granulación se pueden mezclar utilizando un equipo apropiado, tal como se conoce en la técnica (por ejemplo, Granulador/mezclador Niro-Fielder, Bear Varimixer, Granulador/mezclador de cizallamiento alto Key) durante un tiempo total suficiente para generalmente humedecer uniformemente el material seco con el fin de formar gránulos húmedos, de manera apropiada durante aproximadamente 3 a aproximadamente 15 minutos. Por lo
- 30 general se adiciona el fluido a la materia seca con la mezcla durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, entonces el lote total se mezcla durante un tiempo adicional (tiempo de adición fluido después de la granulación), de aproximadamente 0.5 minutos a aproximadamente 6 minutos.

- 35 En una realización apropiada, se utiliza aproximadamente 10 % v/p a aproximadamente 30 % v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación de aproximadamente 6 minutos o menos. De forma apropiada, se utiliza aproximadamente 24 % v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación de menos de 3 minutos, por ejemplo, aproximadamente 2.5 minutos. De forma apropiada, se utiliza aproximadamente 16 % v/p de fluido de granulación y un tiempo de granulación de adición de fluido después de la granulación mayor que 2.5 minutos, por ejemplo, aproximadamente 4 minutos.

- 40 A continuación, los gránulos húmedos se muelen en húmedo por métodos tales como los conocidos en la técnica para proveer una masa húmeda generalmente de tamaño uniforme (de manera que los gránulos se secan de forma relativamente uniforme). Las técnicas de molienda en húmedo apropiadas pueden implicar el tamizado (por ejemplo, pantallas manuales), molino de trituración (tal como un Co-mil, incluyendo, pero no limitado a un tamiz de 0.375"), o extrusoras.

- 45 Los gránulos molidos en húmedo se secan por métodos tales como los conocidos en la técnica para proveer secado generalmente uniforme, a una cantidad residual mínima de fluido de granulación (con preferencia aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0%). Los secadores de lecho fluido son equipos de secado apropiados.

A continuación, los gránulos secos se muelen en seco utilizando métodos conocidos para proveer gránulos de tamaño generalmente uniforme (distribución unimodal), de manera apropiada que tiene un diámetro medio de partícula de menos de 240 micras (se encuentra que provee una mejor uniformidad de contenido). Equipo de molienda en seco apropiado incluye Co-mills, incluyendo, pero no limitado a que tenga un tamiz de 0.094".

- 5 De forma apropiada, los gránulos y los materiales secos de la mezcla de compresión son generalmente unimodales en la distribución de tamaño, con el fin de facilitar la formación de una mezcla homogénea y mitigar la posible segregación de la mezcla después de la mezcla. Si es necesario, los materiales secos pueden ser preseleccionados para proveer la distribución del tamaño de partícula deseada. El tamizado del lubricante puede ser particularmente útil para desaglomerar el lubricante.
- 10 En la preparación de la mezcla de compresión, los gránulos, agente de carga, y disgregante se mezclan durante un período de tiempo apropiado, de aproximadamente 5 a 15 minutos. A continuación, se adiciona el lubricante y se mezclan durante un período de tiempo apropiado, de aproximadamente 1 a 4 minutos. La mezcla luego se comprime en comprimidos utilizando prensas tales como las conocidas en la técnica (por ejemplo, prensa de comprimidos rotatoria).
- 15 Se ha encontrado que los niveles por encima de fluido de granulación, tiempos de granulación, y excipientes proporcionan un mejor procesamiento.

Cápsulas

- 20 La elección de tipos y cantidades de excipientes particulares, y técnica de encapsulación empleados depende de las propiedades adicionales de eltrombopag olamina y los excipientes, por ejemplo, capacidad de compresión, capacidad de flujo, tamaño de partícula, compatibilidad, y densidad. Las cápsulas se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, llenando de manera apropiada una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con eltrombopag olamina mezclada con excipientes, llenado de manera apropiada de una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con gránulos preparados de acuerdo con esta invención, de manera apropiada en una escala apropiada para la producción comercial. Las cápsulas apropiadas de la invención comprenden gránulos que contienen eltrombopag olamina y uno o más de agentes de carga, aglutinantes y disgregantes, en donde los gránulos se mezclan
- 25 con agente de carga adicional, aglutinante, disgregante y/o lubricante para formar una mezcla granular que se llena en cápsulas.

- 30 Se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas en forma de cápsula, preparadas de manera apropiada a escala comercial, que contienen eltrombopag olamina, en donde la cápsula se hace utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores.

- 35 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde se hace la cápsula, de manera apropiada a escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 90% de las partículas eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 10 micras, pero menor de 90 micras.

- 40 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde se hace la cápsula, de manera apropiada a escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de la metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 90% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 10 micras, pero menor de 90 micras, de manera apropiada mayor que 20 micras, pero menor de 50 micras.

- 45 También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen eltrombopag olamina, en donde se hace la cápsula, de manera apropiada a escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores, y aproximadamente 50% de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula mayor de 5 micras, pero menor de 50 micras, de manera apropiada mayor de 5 micras, pero menor de 20 micras.

- 50 Los gránulos de la invención y formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar o prevenir un estado de enfermedad, por ejemplo, como se describe en las Solicitudes Internacionales Nos. PCT/US01/16863, PCT/US03/16255 y PCT/US04/013468 mencionadas anteriormente, cuyas divulgaciones se incorporan en este documento por referencia. Se reconocerá por un experto en el arte que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales de formulaciones de eltrombopag olamina de la invención serán determinados por la naturaleza y la extensión de la afección que se va a tratar y el paciente particular que se está tratando, y que tales óptimos se pueden determinar por técnicas convencionales. También se apreciará por un experto en el arte que el curso óptimo de tratamiento, i.e., el número de dosis de eltrombopag olamina dado por día durante un

número definido de días, puede ser determinado por los expertos en el arte utilizando pruebas convencionales de determinación del curso de tratamiento.

5 Un método de esta invención de inducir la actividad agonista de TPO en los seres humanos que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal actividad una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

La invención también provee el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

La invención también provee el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención para su uso en la mejora de la producción de plaquetas.

10 La invención también provee el uso de eltrombopag olamina en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención para uso en el tratamiento de trombocitopenia.

La invención también provee una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para el uso como un mimético de TPO que comprende eltrombopag olamina y un portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

15 La invención también provee una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de trombocitopenia que comprende eltrombopag olamina y un portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La invención también provee una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para su uso en la mejora de la producción de plaquetas que comprende eltrombopag olamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

20 La invención también provee un proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas que contienen un diluyente o diluyentes que son sustancialmente libres de metales de coordinación y/o que son sustancialmente libres de azúcares reductores y una cantidad terapéuticamente eficaz de eltrombopag olamina, proceso que comprende llevar eltrombopag olamina en asociación con el diluyente o los diluyentes.

25 cuando se administra el compuesto de la invención de acuerdo con la presente invención, ningún efecto toxicológico inaceptable se espera.

Sin más elaboración, se cree que un experto en el arte puede, utilizando la divulgación precedente, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Los siguientes ejemplos, por lo tanto, se deben interpretar como meramente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención.

30 Todos los excipientes utilizados en este documento son excipientes de calidad farmacéutica estándar disponibles a partir de numerosos fabricantes bien conocidos por los expertos en el arte.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 7- preparación del comprimido

Se prepararon comprimidos mediante granulado en húmedo, que comprenden eltrombopag olamina y los ingredientes de la Tabla 1.

35 Tabla 1:

Potencia del comprimido/Componente	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Gránulos 40% de fármaco cargado	(39.9)	(79.7)	(79.7)	(159.4)	(159.4)	(239.1)	(318.8)
Eltrombopag olamina, molido	15.95	31.9	31.9	63.8	63.8	95.7	127.6
Celulosa microcristalina	7.45	14.9	14.9	29.8	29.8	44.7	59.6
Manitol	14.9	29.7	29.7	59.5	59.5	89.2	118.9
Povidona	1.6	3.2	3.2	6.4	6.4	9.6	12.8

Potencia del comprimido/Componente	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Agua purificada		-	-	-	-		
Componentes extra-granulares	119.4	238.8	238.8	159.1	159.1	79.3	NA
Celulosa microcristalina							
Almidón glicolato de sodio	14.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	27.6
Estearato de magnesio	1.75	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
componentes del recubrimiento con película							
Agua purificada		-	-	-	-		
Opadry® Blanco	8.9		14.0			14.0	14.0
Opadry Naranja		14.0					
Opadry Marrón					14.0		
Opadry Azul				14.0			
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	183.9	364	364	364	364	364	364

Los gránulos se prepararon pesando y tamizando por separado manitol, celulosa microcristalina y povidona.

Como proceso general, los ingredientes se mezclaron con el ingrediente activo y después se granularon en húmedo (en un granulador en húmedo de alto cizallamiento) con agua purificada. La masa granulada en húmedo fue molida en húmedo, luego se secó en un secador de lecho fluido y los gránulos secos se molieron.

A continuación, los ingredientes extragranulares (celulosa microcristalina, si es necesario, y glicolato de sodio de almidón) se pesaron por separado, se tamizaron y se mezclaron con los gránulos. Se adicionó estearato de magnesio y se mezcló con la mezcla. La mezcla se comprimió y los núcleos de los comprimidos luego fueron recubiertos con película. Los comprimidos se recubrieron con una suspensión acuosa de la preparación de recubrimiento con película OPADRY.

Ejemplo 8 Preparación del comprimido

Los comprimidos de eltrombopag olamina que contienen diluyentes con el fosfato de calcio dibásico anhidro de metal de coordinación se fabrican de una manera similar a la descrita anteriormente. La composición del comprimido para el diluyente del metal de coordinación del comprimido se proporciona en la tabla 2.

Tabla 2

Potencia del comprimido/Componente	50 mg
Gránulos 40% de fármaco cargado	(159.4)
Eltrombopag olamina, molido	63.8
Fosfato de calcio dibásico anhidro	89.3
Povidona	6.4
Agua purificada	-
Componentes extra-granulares	

Potencia del comprimido/Componente	50 mg
Celulosa microcristalina	159.1
Almidón glicolato de sodio	28.0
Estearato de magnesio	3.5
componentes del recubrimiento con película	
Agua purificada	-
Opadry® Blanco	14.0
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	364

En la figura 1, el comprimido preparado sin diluyente de metal de coordinación (indicado como "diluyente sin metal de coordinación") es un comprimido de 50 mg de eltrombopag preparado generalmente como se describe en la Tabla 1 anteriormente y el comprimido preparado con el diluyente de metal de coordinación – fosfato dibásico de calcio anhidro- (indicado como "con diluyente con metal de coordinación") es un comprimido de 50 mg de eltrombopag generalmente preparado como se describe en la Tabla 2 anterior. La comparación de disolución se realizó utilizando un Aparato USP II, 50 rpm, en solución reguladora de fosfato pH 6.8 que contiene 0.5% de Tween 80.

Ejemplo 9

La figura 2 muestra el efecto de la distribución de tamaño de partícula de API en disolución de eltrombopag olamina. Los comprimidos de 75 mg de eltrombopag olamina se preparan generalmente en la forma descrita en el Ejemplo 5, utilizando diferentes tamaños de partículas. El tamaño de partícula se relaciona con el tamaño de partícula de los gránulos de fármacos utilizados en la formulación.

La comparación de disolución se realizó utilizando un Aparato USP II, 50 rpm, en solución reguladora de fosfato pH 6.8 que contiene 0.5% de Tween 80.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende:
 - a) Una cantidad de bis-(monoetanolamina) del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]- 2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico seleccionada desde aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg en donde, el comprimido comprende
 - b) Desde aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de eltrombopag olamina;
 - c) Desde aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de uno o más diluyentes seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina;
 - d) Hasta aproximadamente 8% del aglutinante;
 - e) Hasta aproximadamente 2% del lubricante; y
 - f) Desde 4% a aproximadamente 12% del disgregante.
2. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

El comprimido contiene desde aproximadamente 25% a aproximadamente 89% en peso de uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina y manitol.
3. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 2, preparado en una escala comercial.
4. Uso de comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombocitopenia
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el medicamento comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste en: un factor estimulador de colonias, citoquina, quimioquina, interleucina o agonista o antagonista del receptor de citoquina, receptores solubles, agonistas de los receptores o anticuerpos de antagonistas, o moléculas pequeñas o péptidos que actúan por los mismos mecanismos que uno o más de dichos agentes.
6. Uso de un comprimido farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 en la fabricación de un medicamento para agonizar el receptor de TPO.
7. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que es en la Tabla 1:

Tabla 1:

Potencia del comprimido/Componente	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Gránulos 40% de fármaco cargado	(39.9)	(79.7)	(79.7)	(159.4)	(159.4)	(239.1)	(318.8)
Eltrombopag olamina, molido	15.95	31.9	31.9	63.8	63.8	95.7	127.6
Celulosa microcristalina	7.45	14.9	14.9	29.8	29.8	44.7	59.6
Manitol	14.9	29.7	29.7	59.5	59.5	89.2	118.9
Povidona	1.6	3.2	3.2	6.4	6.4	9.6	12.8
Agua purificada		-	-	-	-		
Componentes extra-granulares	119.4	238.8	238.8	159.1	159.1	79.3	NA
Celulosa microcristalina							
Almidón glicolato de sodio	14.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	27.6

ES 2 565 179 T3

Potencia del comprimido/Componente	12.5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Estearato de magnesio	1.75	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
componentes del recubrimiento con película							
Agua purificada		-	-	-	-		
Opadry® Blanco	8.9		14.0			14.0	14.0
Opadry Naranja		14.0					
Opadry Marrón					14.0		
Opadry Azul				14.0			
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	183.9	364	364	364	364	364	364

FIG. 1

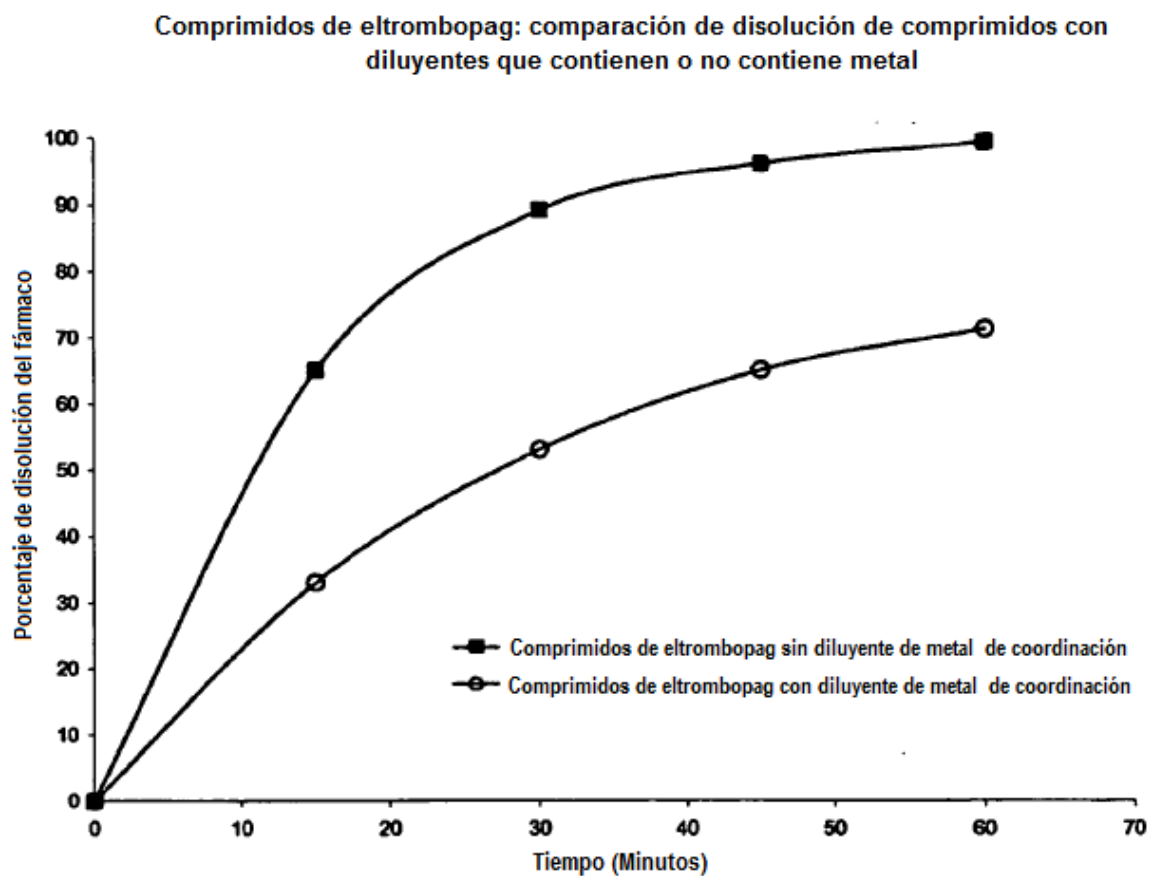


FIG. 2

