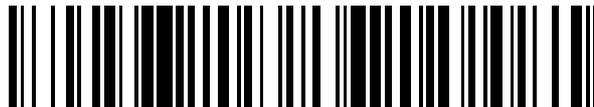


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 722**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2009 E 09787579 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2391353**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de trimetazidina**

30 Prioridad:

30.01.2009 IN KO01752009

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
159 CST Road Kalina Santacruz (East) Mumbai -
400 098
Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**BHUTADA, PRAVIN, MEGHRAJJI;
DESHMUKH, ASHISH, ASHOKRAO;
DALAL, SATISH , KUMAR y
KULKARNI, SHIRISHKUMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 567 722 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

Composiciones farmacéuticas de trimetazidina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación sostenida una vez al día de Trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables que usan una técnica de liberación retardada doble.

10 Antecedentes de la invención

La trimetazidina es un fármaco antianginoso y se desveló por primera vez en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3262852.

15 El diclorhidrato de trimetazidina [diclorhidrato de 1-(2,3,4-trimetoxibencil)-piperazina] es muy soluble en agua, aproximadamente un 80 %. Tiene dos valores de pKa de 4,32 y 8,95. Regula los intercambios iónico y extracelular, corrigiendo el flujo anómalo de iones a través de la membrana celular causado por isquemia y previene el edema celular causado por anoxia. De ese modo, asegura el funcionamiento de las bombas iónicas y el flujo transmembrana de sodio-potasio y mantiene la homeostasis celular.

20 El diclorhidrato de trimetazidina se usa terapéuticamente, como vasodilatador coronario para el tratamiento profiláctico de ataque doloroso de angina de pecho y durante tales ataques, durante ataques coriorretinianos así como para el tratamiento de vértigo de origen vascular (Vértigo de Maniere, acúfenos).

25 El diclorhidrato de trimetazidina se administra por vía oral en dosis de 60 a 70 mg diarios en dosis divididas como preparación de liberación inmediata o modificada. Se absorbe y se elimina rápidamente por el organismo con una semivida en plasma de aproximadamente $6,0 \pm 1,4$ horas y un T_{max} de aproximadamente $1,8 \pm 0,7$ horas. Dado que tiene una semivida en plasma más corta, en la práctica se administra una preparación de 20 mg dos veces o tres veces al día con el fin de asegurar niveles en plasma relativamente constantes pero, debido al hecho de que se absorbe rápidamente, estas formas de liberación inmediata conducen a los niveles máximos en plasma inmediatamente después de la administración y a un nivel en plasma muy bajo en el momento de la siguiente dosis, dando como resultado grandes diferencias en los niveles en plasma de pico y valle en estado estacionario. Se considera que el diclorhidrato de trimetazidina es un fármaco seguro en el tratamiento prolongado de trastornos isquémicos crónicos. Esto impone la necesidad de fabricar la forma de dosificación de liberación inmediata en una preparación de liberación sostenida una vez al día para conseguir niveles en plasma regulares y constantes, que también sea favorable para el cumplimiento del paciente en su tratamiento.

35 La trimetazidina se comercializa en la actualidad en forma de comprimidos de liberación modificada con la dosificación de 35 mg con el nombre comercial "Vastarel®".

40 El documento de Patente de Estados Unidos 4.814.176 de Makino, Yuji; Matugi, Hideo; Suzuki, Yoshiki; describe una preparación de liberación sostenida que comprende a) quitina, quitosano o una mezcla de los mismos o b) éter de celulosa no aniónico, y c) una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo.

45 El documento de Patente de Estados Unidos 4.755.544 de Makino, Yuji; Matugi, Hideo; Suzuki, Yoshiki; describe una preparación de liberación sostenida que comprende (a) al menos un éter de celulosa no aniónico, (b) al menos un compuesto de polímero aniónico seleccionado entre el grupo que consiste en copolímeros de metoxietilenoanhídrido maleico y los hidrolizados de los mismos, y (c) al menos un agente farmacéuticamente activo.

50 El documento de Solicitud de Patente Europea 0673649 de Huet de Barochez describe composiciones farmacéuticas para la liberación prolongada de trimetazidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizadas por que la liberación prolongada de la trimetazidina se controla mediante el uso de una mezcla de un polímero insoluble en agua y un plastificante revestido en un sistema de depósito que contiene 80 mg de diclorhidrato de trimetazidina.

55 El documento de Solicitud de Patente Europea 0673649 1108424 B1 de Servier Lab describe un comprimido matriz para la liberación prolongada de trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizado por que la liberación prolongada se controla mediante el uso de un polímero derivado de celulosa presente en la matriz, seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa.

60 El documento de Solicitud de Patente Europea 0673649 1195160 de USV describe una composición de liberación sostenida de diclorhidrato de trimetazidina que comprende al menos uno o más materiales formadores de hidrocoloides, uno o más polímeros hidrófobos y uno o más de otras categorías de materiales hidrófobos.

65

Sin embargo, existen medios alternativos mediante los que se puede diseñar una composición farmacéutica de administración una vez al día de trimetazidina que sea bioequivalente a las composiciones de administración dos veces al día comercializadas con el nombre comercial Vastarel® 35 mg.

5 De ese modo, la presente invención proporciona una formación de liberación sostenida de administración una vez al día de trimetazidina o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma que usa una técnica de retardo doble, que proporciona libertad de efecto de estallido, asociado a la formulación de liberación controlada de fármacos altamente solubles en agua. Además, la presente invención reduce la fluctuación en el perfil de concentración en plasma-tiempo de pico-valle en comparación con la formulación comercializada.

10 **Objetivos de la invención**

15 El objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada.

20 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada, en la que aproximadamente un 0-55 % del fármaco se libera en aproximadamente 4 horas, aproximadamente un 30-85 % del fármaco se libera en aproximadamente 8 horas, y más de aproximadamente un 25 75 % del fármaco se libera en aproximadamente 12 horas usando HCl 0,1 N como medio de disolución.

30 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada caracterizada por que la composición farmacéutica de liberación sostenida de administración una vez al día es bioequivalente a una formulación de liberación modificada de administración dos veces al día de 35 mg.

35 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada, en la que la fluctuación del perfil de concentración en plasma-tiempo de pico-valle se reduce en comparación con una formulación de liberación modificada de administración dos veces al día de 35 mg.

40 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación 45 prolongada proporcionando dicha composición farmacéutica un perfil en plasma *in vivo* seleccionado entre (a) Cmax Media es 50 -170 ng/ml, (b) Tmax Media 5,5 - 15 horas (c) AUC Media (0-48 h) es 1000 - 2400 ng/ml y (d) AUC Media (0- ∞) es 1000 - 2400 ng/ml.

50 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada, en la que la forma de dosificación se comprime usando un tamaño de punzón de al menos 12 mm.

55 **Descripción detallada de la invención**

60 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada.

65 Como se conoce bien, la eficacia de tiempo máxima en numerosas preparaciones farmacéuticas que contienen un fármaco es únicamente unas pocas horas a causa de la modificación y eliminación biológicas de la medicación en el cuerpo. Por lo tanto, se deben tomar dosis repetidas a intervalos frecuentes para obtener niveles de fármacos terapéuticos a largo plazo. Después de las altas concentraciones de pico iniciales, el nivel de fármaco en la corriente

sanguínea disminuye de forma continua debido a la eliminación biológica, de modo que existe poco o ningún efecto terapéutico al final del período entre dosis. Como resultado, el efecto terapéutico fluctúa entre las dosis que corresponden a los picos y los valles en el nivel del fármaco en la sangre.

5 El problema con la formulación comercializada es que los niveles en sangre de trimetazidina no se mantienen durante el período completo de dosificación de 24 horas. Los niveles en sangre de trimetazidina disminuyen considerablemente antes de que la siguiente dosis se administre dando como resultado una varianza significativa entre los niveles pico y valle. Por lo tanto, la formulación de la presente invención proporciona una reducción en la fluctuación pico-valle y en el número de administraciones diarias de dos al día a una al día.

10 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de la trimetazidina en los que la trimetazidina se modifica haciéndola reaccionar con un ácido o una base según sea necesario para formar un par enlazado iónicamente. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o la sal de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Algunas sales no tóxicas adecuadas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cíclico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, benzoico, salicílico, sulfanílico, fumárico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Se encuentra una lista de otras sales en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton Pa., 1985. p. 1418, la divulgación relevante del cual se incorpora por la presente por referencia. La sal más preferente de Trimetazidina para la presente invención es la sal de diclorhidrato.

25 La expresión "composiciones farmacéuticas de liberación sostenida", como se usa en el presente documento con respecto a la composición de acuerdo con la invención significa liberación, que no es liberación inmediata y se supone que incluye liberación controlada, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación temporizada, liberación retardada, liberación extendida y liberación retrasada. La expresión "composiciones farmacéuticas de liberación sostenida", como se usa en el presente documento, se puede describir como composiciones farmacéuticas cuyas características de liberación de fármaco de curso de tiempo y/o ubicación se seleccionan para cumplir objetivos terapéuticos o de comodidad no ofrecidos por formas de dosificación convencionales tales como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación orales sólidas de liberación modificada incluyen productos de fármacos de liberación tanto retrasada como prolongada (de conformidad con las directrices de la FDA de Estados Unidos para "SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms"). Liberación sostenida se puede usar de forma intercambiable con liberación prolongada, liberación programada, liberación temporizada, liberación extendida, liberación controlada y otras formas de dosificación tales.

35 Por "farmacéuticamente aceptable" se pretende indicar un vehículo comprendido por un material que no es indeseable biológicamente ni de otro modo.

40 En la actualidad, la trimetazidina se administra 35 miligramos oralmente dos veces al día en una forma de dosificación de liberación modificada. La dosis terapéutica de acuerdo con la presente invención para una formulación de administración una vez al día puede variar de 50-100 mg por día, preferentemente 60-80 mg por día y lo más preferentemente 70 mg una vez al día.

45 " C_{max} ", como se usa en el presente documento, significa la concentración máxima en plasma de la trimetazidina.

" T_{max} ", como se usa en el presente documento, significa el tiempo que se tarda en conseguir la concentración máxima en plasma observada.

50 "AUC", como se usa en el presente documento, significa el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo.

Los polímeros de liberación sostenida del núcleo comprenden uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos o las combinaciones de los mismos.

55 Los polímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, alginato sódico, carbómero (Carbopol(TM)), goma de xantano, goma de guar, goma garrofin, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico. Algunos polímeros hinchables incluyen, pero no se limitan a, un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(óxido de alquileo) reticulado, alcohol polivinílico reticulado, una polivinilpirrolidona reticulada; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico, tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón, y polímeros basados en almidón, alginatos, ácido algínico, PVA, carbómero. El polímero hidrófilo más preferente en el núcleo de acuerdo con la presente invención es goma de xantano.

65 Los polímeros hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, aceite vegetal hidrogenado, calidades purificadas de cera de abeja; ácidos grasos; alcoholes grasos de cadena larga, tales como alcohol cetílico, alcohol miristílico, y alcohol

- 5 estearílico; glicéridos tales como ésteres de glicerina de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ésteres de glicerilo de aceite de ricino nitrogenado y similares; aceites tales como aceite mineral y similares, o glicéridos acetilados; etil celulosa, ácido esteárico, parafina, cera de carnauba, talco; y las sales de estearato tales como calcio, magnesio, cinc y otros materiales conocidos por el experto habitual en la materia.
- 10 Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, agentes de deslizamiento y agentes tensioactivos.
- 15 La cantidad de excipiente empleada dependerá de cuánto agente activo se vaya a usar. Un excipiente puede llevar a cabo más de una función.
- 20 Algunos aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidones tales como almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina tal como los productos conocidos con los nombres comerciales registrados Avicel, Filtrak, Heweten o Pharmacel; celulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etil celulosa, carboximetil celulosa sódica; gomas naturales tales como goma arábrica, ácido algínico, goma de guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, poli-N-vinil amida, polietilenglicol, gelatina, polipropilenglicol, tragacanto, las combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por el experto habitual en la materia y las mezclas de los mismos.
- 25 Se pueden usar algunas cargas o diluyentes, que incluyen, pero no se limitan a, azúcar de repostería, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, talco, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato dibásico o tribásico de calcio, sulfato de calcio, y similares.
- 30 Los lubricantes se pueden seleccionar entre, pero no se limitan a, los conocidos convencionalmente en la técnica tales como estearato de Mg, Al o Ca o Zn, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, fumarato de estearilo sódico, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.
- 35 Algunos agentes de deslizamiento incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio; trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato tribásico de calcio, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por el experto habitual en la materia.
- 40 Algunos disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL, carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soja; y goma de guar. El uso del disgregante de acuerdo con la presente invención facilita la liberación del fármaco en una etapa posterior y libera de ese modo completamente el fármaco de la forma de dosificación.
- 45 Las presentes composiciones pueden contener opcionalmente un agente tensioactivo. El agente preferente es un copolímero compuesto por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) y polioxietileno (poli(óxido de etileno)) que se conoce bien como poloxámero. Sin embargo, también se pueden emplear otros agentes tales como sulfosuccinato de dioctilo y sodio (DSS), trietanolamina, lauril sulfato sódico (SLS), derivados de polioxietileno sorbitán y poloxalkol, sales de amonio cuaternario u otros agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables conocidos por el experto habitual en la materia.
- 50 Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención tienen un revestimiento de liberación prolongada. Este revestimiento ayuda a las formulaciones farmacéuticas a liberar el fármaco en y durante el tiempo requerido.
- 55 El revestimiento de liberación prolongada comprende una sustancia o sustancias hidrófilas o hidrófobas o la combinación de las mismas. Lo más preferentemente, se usa una combinación de sustancias hidrófilas e hidrófobas.
- 60 Se ha descubierto que una composición de matriz sencilla de diclorhidrato de trimetazidina que usa uno o más polímeros de liberación sostenida puede sostener la liberación del fármaco durante el periodo de tiempo deseado aunque, sin embargo, se ha descubierto que una combinación de núcleo matriz de liberación sostenida y un revestimiento de liberación prolongada ayuda a la liberación del fármaco durante la duración completa de la liberación requerida.
- 65 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención usa por tanto la técnica de retardo de liberación doble. La técnica de retardo doble es una combinación de formulaciones de matriz y depósito. En primer lugar se forman las partículas de la matriz de ingrediente activo y uno o más polímeros de liberación sostenida y a continuación estas se revisten adicionalmente con un revestimiento de liberación prolongada. De ese modo, la técnica de liberación de retardo doble presenta el doble de barreras y controla de forma eficaz la difusión de los ingredientes de alta dosis y alta solubilidad de la presente invención de forma predecible.

Las demás ventajas de la presente invención son tales como la reducción de los cambios de vertido de dosis, efectos de estallido y fallo del sistema innecesarios, que habitualmente están asociados de otro modo a los sistemas de matriz o depósito simple.

5 La sustancia hidrófoba de revestimiento se selecciona entre, pero no se limitan a, copolímeros de metacrilato de amonio de tipo A y B como se describen en USP, copolímero de ácido metacrílico de tipo A, B y C como se describen en USP, dispersión de poliacrilato al 30 % como se describe en Ph. Eur., dispersión de acetato de polivinilo, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (peso molecular bajo, medio, o alto), acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), y poli(metacrilato de hexilo). Poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), ceras tales como cera de abeja, cera de carnauba, cera microcristalina, y ozokerita; alcoholes grasos tales como alcohol cetosteárico, alcohol estearílico; alcohol cetílico y alcohol mirístico; y ésteres de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerol; monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitina, cera de ésteres de cetilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, y aceite de ricino hidrogenado.

20 La sustancia hidrófila del revestimiento se selecciona entre, pero no se limita a, celulosas o sus sales o derivados de la misma, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, ácido alginico y sus sales y derivados del mismo, carbómero (Carbopol(TM)), óxido de polietileno, goma de xantano, goma de guar, goma garrofin, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, lactosa, PVA. Estos polímeros hidrófilos también pueden actuar como agente de formación de poros.

25 De acuerdo con la realización más preferente, el revestimiento de liberación prolongada contiene una combinación de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa.

30 Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención se pueden revestir mediante una amplia diversidad de métodos. Algunos métodos adecuados incluyen revestimiento por compresión, revestimiento en un lecho fluido o un crisol y revestimiento por fusión en caliente (extrusión). Los expertos en la materia conocen bien tales métodos.

35 Este revestimiento comprende uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que comprende agentes de revestimiento, opacificantes, cargas, plastificantes, agentes de pulimento, agentes colorantes, agentes antiadherentes y similares.

40 La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye, pero no se limita a, comprimidos (comprimidos estratificados individuales, comprimidos de múltiples capas, minicomprimidos, comprimidos bioadhesivos, comprimidos encapsulados, comprimidos de matriz, comprimido dentro de un comprimido, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos de liberación modificada, comprimidos de liberación pulsátil, comprimidos de liberación temporizada), microgránulos, perlas, gránulos, formulaciones de liberación sostenida, cápsulas, microcápsulas, comprimidos en cápsulas y microesferas, formulaciones de matriz, microencapsulación y polvo/microgránulos/gránulos para suspensión.

45 La composición farmacéutica de la invención se puede formar mediante diversos métodos conocidos en la técnica tales como mediante granulación en seco, granulación en húmedo, granulación por fusión, compresión directa, compresión doble, esferonización por extrusión, estratificación y similares.

50 El disolvente o disolventes usados en la granulación en húmedo en la presente invención incluye todos los disolventes bien conocidos en la técnica o una mezcla de los mismos.

55 La trimetazidina se absorbe básicamente en la parte superior del estómago que es su sitio principal de absorción. Por lo tanto, el tamaño del punzón que se usa para la compresión también desempeña un papel principal en la composición farmacéutica de la presente invención. Lo más preferente es usar un tamaño de punzón mayor para los comprimidos de la presente invención y proporcionar de ese modo la retención del fármaco en la parte superior del estómago.

El esfínter gástrico tiene un tamaño de 12 mm de modo que se usa para la presente invención cualquier tamaño de punzón que sea de 12 mm o superior. El punzón más preferente usado en la presente invención es de 13,2 mm.

60 El comprimido de matriz de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se fabrica preferentemente mediante el siguiente procedimiento:

- i) mezclar la trimetazidina y los aditivos farmacéuticamente aceptables,
- ii) someter la mezcla a doble compresión/compactación para formar un coprimato,
- iii) convertir el coprimato en gránulos y
- iv) mezclar el coprimato con otros excipientes,

- v) comprimir los gránulos para formar la forma de dosificación oral sólida,
vi) los gránulos comprimidos se revisten además con un revestimiento de liberación prolongada.

5 El estudio *in vivo* de la formulación de trimetazidina de la presente invención que contiene una dosificación de 70 mg de trimetazidina reveló los siguientes parámetros farmacocinéticos en los que la concentración pico media en plasma (C_{max}) del fármaco en la sangre permanece de aproximadamente 50 a aproximadamente 170 ng/ml, el T_{max} medio de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 15 horas, la AUC media (0-48 h) de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2400 ng/ml y la AUC media(0-∞) de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2400 ng/ml. Los ejemplos dados a continuación son realizaciones ilustrativas de la invención y son meramente a modo de ejemplo. El experto en la materia puede hacer variaciones y modificaciones sin desviarse del alcance de la invención. Se pretende que la totalidad de tales modificaciones y variaciones se incluyan dentro del alcance de la invención.

Ejemplos

15 Ejemplo 1:

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
1	Trimetazidina DiHCl	70
2	Goma de xantano	500
3	Lactosa	160
4	Avicel	160
5	Povidona	50
6	Avicel	40
7	Aerosil	10
8	Estearato de magnesio	10
	Total	1000
	Revestimiento	
9	Etilcelulosa	22,5
10	HPMC	22,5
11	Citrato de trietilo	5
12	Alcohol isopropílico	c.s.
13	Diclorometano	c.s.

Procedimiento:

- 20 1) tamizar la lactosa y el Avicel junto con la Trimetazidina DiHCl.
2) mezclar los materiales de la etapa 1 y granularlos con la solución acuosa de povidona para producir gránulos.
3) tamizar conjuntamente la goma de xantano y la mezcla de Avicel bien con los gránulos de la etapa 2.
4) tamizar el estearato de magnesio y el Aerosil.
25 5) lubricar la mezcla de la etapa 3 con el material tamizado de la etapa 4.
6) comprimir la mezcla de la etapa 5.

Revestimiento:

- 30 1) tomar suficiente cantidad de IPA y DCM.
2) añadir la cantidad requerida de HPMC, EC y citrato de trietilo, al disolvente anterior en condiciones de agitación continua para disolver.
3) revestir los comprimidos de núcleo.

Ejemplo 2:

35

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
1	Trimetazidina DiHCl	70
2	Lactosa (Intra)	100

ES 2 567 722 T3

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
3	Lactosa (Extra)	150
4	Avicel	460
5	Aceite vegetal hidrogenado	200
6	Aerosil	10
7	Estearato de magnesio	10
	Total	1000
8	Etil celulosa	22,5
9	HPMC	22,5
10	Citrato de trietilo	5
11	Alcohol isopropílico	c.s.
12	Diclorometano	c.s.

Procedimiento:

- 5 1. Fundir el aceite vegetal hidrogenado y añadir al fundido la Trimetazidina DiHCl y la lactosa (intra).
2. Permitir que los materiales de la etapa 1 se enfríen y solidifiquen, molerlos para obtener gránulos.
3. Mezclar los gránulos de la etapa 2 con materiales granulares extra, Avicel y lactosa.
4. Tamizar el estearato de magnesio y el Aerosil.
5. Lubricar la mezcla de la etapa 3 con el material tamizado de la etapa 4.
- 10 6. Comprimir la mezcla de la etapa 5.

Revestimiento:

- 15 1. Tomar suficiente cantidad de IPA y DCM.
2. Añadir la cantidad requerida de HPMC, EC y citrato de trietilo, al disolvente anterior en condiciones de agitación continua para disolver.
3. Revestir los comprimidos de núcleo.

Ejemplo 3:

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
1	Trimetazidina DiHCl	70
2	Goma de xantano	200
3	Lactosa (intra)	160
4	Avicel	250
5	Fosfato dicálcico	300
6	Aerosil	10
7	Estearato de magnesio	10
	Total	1000
8	Etil celulosa	22,5
9	HPMC	22,5
10	Citrato de trietilo	5
11	Alcohol isopropílico	c.s.
12	Diclorometano	c.s.

ES 2 567 722 T3

Procedimiento:

1. Tamizar el diclorhidrato de trimetazidina y una cantidad suficiente de lactosa. A la mezcla anterior, añadir estearato de magnesio.
2. Comprimir el lingote de la mezcla anterior usando un punzón adecuado y una dureza adecuada.
3. Deshacer el lingote de la etapa 3 y tamizarlo.
4. Añadir DCP, goma de xantano, lactosa, Avicel, y Aerosil conjuntamente. Y mezclar bien con la mezcla de la etapa 4.
5. Tamizar el estearato de magnesio. Y lubricar la mezcla de la etapa 5.
6. Comprimir la mezcla de la etapa 6 usando un punzón adecuado.

Revestimiento:

1. Tomar suficiente cantidad de IPA y DCM.
2. Añadir la cantidad requerida de HPMC, EC y citrato de trietilo, al disolvente anterior en condiciones de agitación continua para disolver.
3. Revestir los comprimidos de núcleo.

Ejemplo 4:

20

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
1	Trimetazidina DiHCl	70
2	Lactosa	400
3	Estearato de magnesio	5
4	Goma de xantano	70
5	Croscarmelosa sódica	100
6	Lactosa	230
7	Celulosa microcristalina	110
8	Dióxido de silicio coloidal	10
9	Estearato de magnesio	5
	Revestimiento	
10	Etil celulosa	22,5
11	HPMC	22,5
12	Citrato de trietilo	5
13	Alcohol isopropílico	c.s.
14	Diclorometano	c.s.

Procedimiento:

1. Tamizar el diclorhidrato de trimetazidina y una cantidad suficiente de lactosa a través de un tamiz.
2. Añadir estearato de magnesio a la mezcla anterior.
3. Comprimir el lingote de la mezcla anterior usando un punzón adecuado y una dureza adecuada.
4. Deshacer el lingote de la etapa 3 y tamizarlo.
5. Tamizar la croscarmelosa sódica, goma de xantano, lactosa, Avicel, y Aerosil conjuntamente. Y mezclar bien con la mezcla de la etapa 4.
6. Tamizar el estearato de magnesio. Y lubricar la mezcla de la etapa 5.
7. Comprimir la mezcla de la etapa 6 usando un punzón adecuado.

Revestimiento:

1. Tomar suficiente cantidad de IPA y DCM.
2. Añadir la cantidad requerida de HPMC, EC y citrato de trietilo, al disolvente anterior en condiciones de agitación continua para disolver.
3. Revestir los comprimidos de núcleo.

40

Ejemplo 5:

S. n.º	Ingrediente	Cant. (mg/comp.)
1	Trimetazidina DiHCl	70
2	Lactosa	400
3	Estearato de magnesio	5
4	Goma de xantano	70
5	Croscarmelosa sódica	100
6	Lactosa	230
7	Celulosa microcristalina	110
8	Dióxido de silicio coloidal	10
9	Estearato de magnesio	5
	Revestimiento	
10	Eudragit	25
12	Citrato de trietilo	5
13	Alcohol isopropílico	c.s.
14	Acetona	c.s.

Procedimiento:

- 5 1. Tamizar el diclorhidrato de trimetazidina y una cantidad suficiente de lactosa a través de un tamiz.
2. Añadir estearato de magnesio a la mezcla anterior.
3. Comprimir el lingote de la mezcla anterior usando un punzón adecuado y una dureza adecuada.
4. Deshacer el lingote de la etapa 3 y tamizarlo.
- 10 5. Tamizar la croscarmelosa sódica, goma de xantano, lactosa, celulosa microcristalina, y dióxido de silicio coloidal conjuntamente. Y mezclar bien con la mezcla de la etapa 4.
6. Tamizar el estearato de magnesio. Y lubricar la mezcla de la etapa 5.
7. Comprimir la mezcla de la etapa 6 usando un punzón de forma adecuada.

15 Revestimiento:

1. Tomar suficiente cantidad de IPA y acetona.
2. Añadir la cantidad requerida de Eudragit y citrato de trietilo, al disolvente anterior en condiciones de agitación continua para disolver.
- 20 3. Revestir los comprimidos de núcleo.

Estudio de disolución *in vitro*

25 Las composiciones de la presente invención tienen una tasa de liberación *in vitro* prolongada en comparación con la composición comercializada de Vastarel®. El ensayo *in vitro* usado para medir la tasa de liberación del agente activo de una composición de la invención es como sigue a continuación:
 una solución de 900 ml de HCl 0,1 N y el Aparato de Disolución de Tipo I USP. La composición del comprimido se colocó en el aparato y se midió periódicamente la disolución. Los estudios de disolución *in vitro* del Ejemplo 4 son tales que de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 85 % del fármaco se libera en aproximadamente 8 h,
 30 y más de aproximadamente un 85 % del fármaco se libera en 12 horas.

Tiempo (h)	% acumulativo de liberación de fármaco
1	Aproximadamente 1- Aproximadamente 7
2	Aproximadamente 8- Aproximadamente 15
4	Aproximadamente 33- Aproximadamente 44
6	Aproximadamente 52- Aproximadamente 68
8	Aproximadamente 70- Aproximadamente 85

Tiempo (h)	% acumulativo de liberación de fármaco
10	Aproximadamente 82- Aproximadamente 95
12	Aproximadamente 85 - Aproximadamente 100

Estudio de bioequivalencia in vivo

- 5 Estudio de biodisponibilidad relativo cruzado de dos periodos, dos secuencias, dos tratamientos, dosis individual, randomizado, equilibrado, de etiqueta abierta de los comprimidos MR de 70 mg de trimetazidina del ejemplo 4 (una vez al día) de Lupin Limited, India en comparación con el de los comprimidos MR de Vastarel® (trimetazidina) de 35 mg bid (un comprimido cada 12 horas) de Servier Industries, Francia, en 12 sujetos humanos, macho, adultos, sanos en condiciones de ayuno.
- 10 El estudio se diseñó para demostrar la eficacia clínica similar en comparación con Vastarel®.
- La concentración de trimetazidina en plasma se muestra en la Figura 1.

- 15 El estudio de bioequivalencia *in vivo* muestra los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1: parámetros farmacocinéticos comparativos de la presente invención vs. Vastarel®

	AUC (0-48 horas) ng/ml	AUC (0-∞) ng/ml	C _{max} ng/ml	T _{max} (h)
Ejemplo 4	1607,95	1642,02	94,26	8,50
Vastarel 35 mg MR (bid)	1779,58	1812,34	87,84	10,00

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día que comprende un núcleo de matriz que comprende trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables, uno o más polímeros de liberación sostenida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el núcleo está revestido además con un revestimiento de liberación prolongada.
- 10 2. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que uno o más polímeros de liberación sostenida comprenden polímero hidrófilo y/o hidrófobo o combinaciones de los mismos.
- 15 3. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la trimetazidina está presente en una dosis seleccionada entre un intervalo de 50-100 mg.
- 20 4. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la trimetazidina está presente en una dosis seleccionada entre un intervalo de 60-80 mg.
- 25 5. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la trimetazidina está presente en una dosis de 70 mg.
- 30 6. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el revestimiento de liberación prolongada comprende sustancias hidrófilas y/o hidrófobas o combinaciones de las mismas.
- 35 7. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la sustancia hidrófila es hidroxipropilmetilcelulosa y la sustancia hidrófoba es etil celulosa.
- 40 8. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que aproximadamente un 0-55 % del fármaco se libera en aproximadamente 4 horas, aproximadamente un 30-85 % del fármaco se libera en aproximadamente 8 horas, y más de aproximadamente un 75 % del fármaco se libera en aproximadamente 12 horas usando HCl 0,1 N como medio de disolución.
- 45 9. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica de liberación sostenida de administración una vez al día es bioequivalente a una formulación de liberación modificada de administración dos veces al día de 35 mg.
- 50 10. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fluctuación del perfil de concentración en plasma-tiempo de pico-valle se reduce en comparación con una formulación de liberación modificada de administración dos veces al día de 35 mg.
- 55 11. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, proporcionando dicha composición farmacéutica un perfil en plasma *in vivo* seleccionado entre (a) Cmax Media de aproximadamente 50 a aproximadamente 170 ng/ml, (b) Tmax Medio de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 15 horas (c) AUC Media (0-48 h) de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2400 ng/ml y (d) AUC Media (0-∞) de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2400 ng/ml.
- 60 12. La composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación se comprime usando un tamaño de punzón de al menos 12 mm.
13. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de liberación sostenida de retardo doble de administración una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el proceso comprende las etapas de mezclar trimetazidina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables y aditivos farmacéuticamente aceptables, someter la mezcla a doble compresión/granulación, mezclar con otro u otros excipientes y a continuación comprimir los gránulos para formar la forma de dosificación oral sólida usando un tamaño de punzón de al menos 12 mm que a continuación se reviste adicionalmente con un revestimiento de liberación prolongada.

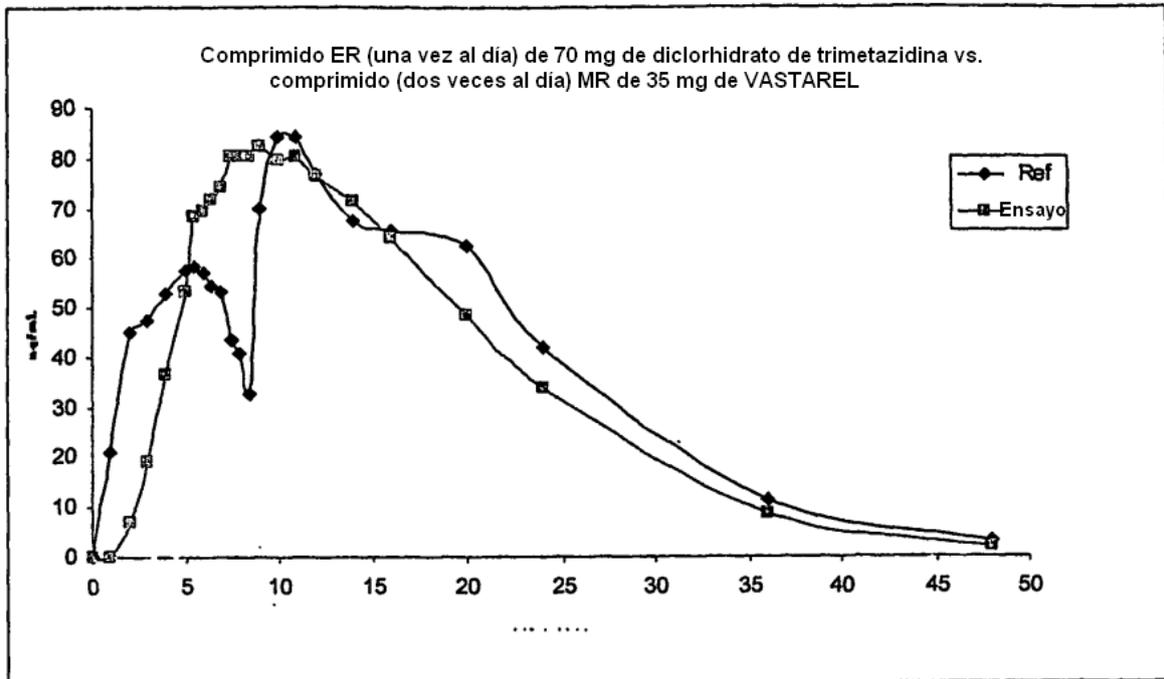


Figura 1