

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 056**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2011 E 11730880 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2544685**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende clorhidrato de donepezilo de la forma poliforma cristalina I**

30 Prioridad:

10.03.2010 DE 102010010998

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

23.09.2016

73 Titular/es:

**STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, DE**

72 Inventor/es:

**STUPAR, BILJANA;
VUKOVIC, STASA y
BOZIC, JOVANA**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 584 056 T3

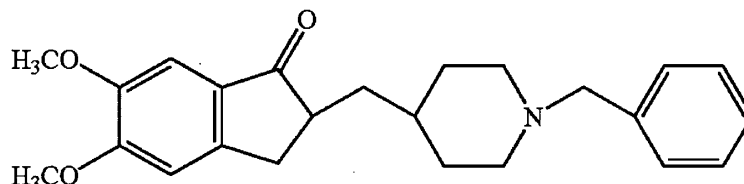
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Composición farmacéutica sólida que comprende clorhidrato de donepezilo de la forma poliforma cristalina I

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende clorhidrato de donepezilo de la forma poliforma cristalina I.

10 **[0002]** El donepezilo es el nombre libre internacional (nombre INN (*International Nonproprietary Name*)) de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]metilpiperidina. El donepezilo presenta la siguiente fórmula estructural:



15 **[0003]** El donepezilo es un fármaco del grupo de los agentes antidemencia y está admitido para el tratamiento de la demencia de leve a medianamente grave de tipo Alzheimer. El efecto de donepezilo se basa en la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa.

20 **[0004]** En las formas de administración orales sólidas disponibles en el mercado se emplea donepezilo en forma de clorhidrato de donepezilo (número de CAS (*Chemical Abstracts Service*): 120011-70-3). También en los documentos WO2006/045512A1, WO2008/012495A1 y US2005/0232090A1 se desvelan formas de administración orales sólidas que contienen clorhidrato de donepezilo.

Copia de confirmación

25 **[0005]** Los principios activos farmacéuticos pueden existir en más de solo una forma sólida. Por ejemplo, un principio activo puede estar presente en una o varias formas cristalinas y/o en una forma amorfa. Además, un principio activo puede estar presente en ocasiones también en una o varias formas solvatadas. Con frecuencia, distintas formas polimorfas entre sí presentan distintas propiedades físicas y químicas tales como, por ejemplo, en relación con la solubilidad y la higroscopía o se caracterizan por propiedades que posibilitan una formulación relativamente sencilla del principio activo hasta dar una forma de administración. Además, determinadas formas polimorfas pueden presentar una mayor estabilidad que otras, lo que se puede mostrar, por ejemplo, mediante una mayor tendencia de una determinada forma polimorfa a la conversión espontánea en otra forma polimorfa.

30 **[0006]** Del clorhidrato de donepezilo son conocidas varias formas polimorfas. El documento WO 97/046527 A1 desvela por ejemplo cinco formas polimorfas cristalinas del clorhidrato de donepezilo que se denominan Forma I, II, III, IV o Forma V así como una forma amorfa.

35 **[0007]** El clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I ciertamente posee buenas propiedades farmacológicas y se emplea, por tanto, también en formas de administración. Pero tiene la desventaja de que se convierte de forma relativamente rápida en otras formas polimorfas, en particular en la forma polimorfa cristalina III (véase el documento WO 2006/090263 A1), por lo cual en el caso de formas de administración que se basan en clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I se puede garantizar solo durante un periodo de tiempo relativamente corto una calidad constante del fármaco.

40 **[0008]** Por tanto, el objetivo de la presente invención es facilitar una composición farmacéutica sólida del tipo que se ha mencionado al principio en la que el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I sea estable a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo.

45 **[0009]** Este objetivo se consigue mediante una composición farmacéutica sólida que comprende

50 a) clorhidrato de donepezilo cristalino con un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K α_1 , en el que presenta las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2 θ con la intensidad relativa I/I $_0$ respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2 θ [°]	Intensidad relativa I/I $_0$ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

b) una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico.

5 **[0010]** Sorprendentemente se comprobó que las sales de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico (H₃PO₄) estabilizan la forma polimorfa cristalina I de clorhidrato de donepezilo. Correspondientemente, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención se caracteriza por una estabilidad relativamente elevada en relación con la forma polimorfa cristalina I de clorhidrato de donepezilo, por lo que la calidad del fármaco de la composición de acuerdo con la invención es esencialmente constante a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo.

10 **[0011]** En este contexto, por el término “estabilidad” se entiende la definición elaborada por la Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV), según la cual “estabilidad” significa la calidad conforme a lo especificado del fármaco hasta el final del tiempo de caducidad establecido por el fabricante. La calidad del fármaco a este respecto se determina por el contenido en principio activo y la pureza, las propiedades perceptibles sensorialmente, fisicoquímicas y las microbiológicas, no debiendo quedar el contenido de principio activo hasta el
15 final del tiempo de caducidad por debajo del 90 % del valor declarado.

[0012] En el marco de la presente invención, por la expresión “clorhidrato de donepezilo” se ha de entender la sal de adición de HCl de donepezilo, pudiendo estar presente donepezilo tanto como enantiómero R, como enantiómero S al igual que como mezcla de enantiómeros R/S. De acuerdo con la invención se prefiere que donepezilo esté
20 presente como racemato.

[0013] En la composición de acuerdo con la invención, está contenido el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I. El clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I es conocido en el estado de la técnica. En la forma polimorfa cristalina I el clorhidrato de donepezilo está contenido en forma hidratada, pudiendo
25 variar el contenido en agua y ascendiendo, por ejemplo, a del 5 % en peso al 6 % en peso (véase el documento US 2008/0114173 A1). De acuerdo con la invención se prefiere que el clorhidrato de donepezilo contenido en la composición de acuerdo con la invención esté presente en forma del monohidrato. El contenido en agua del principio activo se determina preferentemente según Karl Fischer de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) 5.7 capítulo 2.5.12.

30 **[0014]** La forma polimorfa cristalina I de clorhidrato de donepezilo presenta un patrón de difracción en rayos X de polvo obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, que muestra las diez señales de mayor intensidad en los siguientes ángulos de difracción 2 θ con la intensidad relativa I_i respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

35 prefiriéndose de acuerdo con la invención en este contexto que se lleve a cabo la correspondiente medición de

PXRD mediante un aparato difractor de transmisión con la denominación STADI P de la empresa Stoe & Cie GmbH, Damstadt, Alemania y que se ajusten del siguiente modo los parámetros de aparato/medición:

- Longitud de onda: $\lambda = 0,154056$ nm (radiación de Cu-K α_1)
- 5 - Monocromador: doblado, Ge (111)
- Tensión: U = 40 kV
- Intensidad de corriente: I = 30 mA
- Intervalo angular: $2\theta = 2^\circ$ a 40°
- Ancho de paso: $\Delta 2\theta = 0,2^\circ$
- 10 - Tiempo de medición: 20 s por paso de $0,2^\circ$
- Detector: detector sensible de posición lineal (linear position sensitive detector (PSD))
- Máscara portamuestras: Diámetro: 8 mm

15 **[0015]** La forma polimorfa cristalina I de clorhidrato de donepezilo presenta además señales de intensidad más débil en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I_0 respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I_0 [%]
10,54	17,05
13,59	14,03
19,33	17,74
19,82	12,32
23,60	17,93
26,38	11,41
27,10	13,19
28,02	11,75
31,79	10,10

20 siendo preferente también en este contexto que se lleve a cabo la correspondiente medición de PXRD mediante el aparato que se ha mencionado anteriormente y con los parámetros que se han mencionado anteriormente de aparato/medición.

25 **[0016]** De acuerdo con una forma de realización particularmente preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que el clorhidrato de donepezilo contenido en la composición de la forma polimorfa cristalina I sea un clorhidrato de donepezilo que en una medición de difracción de rayos X de polvo, preferentemente mediante el aparato que se ha mencionado anteriormente y con los parámetros que se han mencionado anteriormente de aparatos y medición muestren el espectro de PXRD mostrado en la Figura 1.

30 **[0017]** Sin estabilización, el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa cristalina I muestra la tendencia marcada de convertirse de forma relativamente rápida en la forma polimorfa cristalina III así mismo conocida por la bibliografía. La forma polimorfa cristalina III de clorhidrato de donepezilo muestra mediante el uso del aparato que se ha mencionado anteriormente y con los parámetros que se han mencionado anteriormente de aparato/medición el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 2 con las señales más significativas en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I_0 respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I_0 [%]
14,93	75,91
15,19	30,38
16,26	29,67
16,43	100
18,43	84,95
20,99	33,79
21,57	64,70
23,84	43,03
25,91	26,23
26,16	35,65

- 5 **[0018]** En la composición de acuerdo con la invención, la estabilización de la forma cristalina I de clorhidrato de donepezilo probablemente se produce debido a que el clorhidrato de donepezilo está en contacto directo con la sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico. Correspondientemente, de acuerdo con una forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que el clorhidrato de donepezilo y la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico estén presentes en forma de una mezcla en la composición, preferentemente en una forma mezclada entre sí de forma homogénea. Por ello se garantiza de forma técnicamente sencilla una estabilización sustancial de la forma polimorfa I de clorhidrato de donepezilo.
- 10 **[0019]** Correspondientemente con una forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que el clorhidrato de donepezilo presente un tamaño de partícula medio en un intervalo de 1 μm a 50 μm .
- 15 **[0020]** Se ha podido comprobar que la magnitud de la estabilización del clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I por la sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo depende del tamaño de partícula medio del principio activo. Y, de hecho, la estabilización está marcada con particular intensidad cuando el tamaño de partícula medio se encuentra en un intervalo de 1 μm a 50 μm , preferentemente en un intervalo de 2 μm a 35 μm y, de forma particularmente preferente, en un intervalo de 2 μm a 25 μm .
- 20 **[0021]** Correspondientemente, en una forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que el clorhidrato de donepezilo presente un tamaño de partícula medio en un intervalo de 1 μm a 50 μm , preferentemente en un intervalo de 2 μm a 35 μm y, de forma particularmente preferente en un intervalo de 2 μm a 25 μm .
- 25 **[0022]** Por "tamaño de partícula medio" (valor D_{50}) se entiende en el marco de la presente invención un tamaño de partícula con el cual el 50 % de las partículas en relación con el volumen son menores que el valor D_{50} y el 50 % de las partículas con respecto al volumen son mayores que el valor D_{50} . La determinación del tamaño de partícula medio se realiza mediante difracción con láser y empleo de un aparato con la denominación "Mastersizer 2000" de la empresa "Malvern Instruments". La determinación del valor D_{50} se lleva a cabo de acuerdo con la invención preferentemente de acuerdo con la norma ISO/DIN 13320-1, realizándose la evaluación de medición mediante la teoría de Mie, que es conocida en el estado de la técnica. Como alternativa a esto se prefiere de acuerdo con la invención que la evaluación de medición se realice mediante el método de Fraunhofer así mismo conocido en el estado de la técnica.
- 30 **[0023]** En la composición de acuerdo con la invención está contenida una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico (H_3PO_4). A este respecto se puede emplear cualquier sal correspondiente en la composición que sea conocida como adecuada por el experto para el fin de acuerdo con la invención. Por ejemplo, la sal puede ser un dihidrogenofosfato de metal alcalinotérreo con el anión HPO_4^- (un denominado fosfato de metal alcalinotérreo primario) un hidrogenofosfato de metal alcalinotérreo con el anión HPO_4^{2-} (un denominado fosfato de metal alcalinotérreo secundario) o un fosfato de metal alcalinotérreo terciario con el anión PO_4^{3-} . Sin embargo, de acuerdo con la invención se prefiere que la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico sea un fosfato de metal alcalinotérreo secundario dibásico con el anión HPO_4^{2-} .
- 35 **[0024]** En el caso de la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico se trata de acuerdo con la invención, preferentemente, de una sal de magnesio o de una sal de calcio, prefiriéndose en particular sales de calcio. Son ejemplos de sales de calcio adecuadas fosfato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), dihidrogenofosfato de calcio monohidrato ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$), hidrogenofosfato de calcio dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) o hidrogenofosfato de calcio dihidrato (CaHPO_4).
- 40 **[0025]** De acuerdo con otra forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico sea un hidrogenofosfato de calcio, pudiendo estar presente el hidrogenofosfato de calcio en la forma de hidrato hidrogenofosfato de calcio dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) o en la forma anhidro hidrogenofosfato de calcio anhidrato (CaHPO_4). De acuerdo con la invención se prefiere el hidrogenofosfato de calcio dihidrato.
- 45 **[0026]** De forma correspondiente a una forma de realización particularmente preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que el hidrogenofosfato de calcio sea un hidrogenofosfato de calcio de la marca Emcompress[®] (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Alemania). Actualmente, con la marca Emcompress[®] se ofertan hidrogenofosfato de calcio en tres calidades, en concreto Emcompress[®] ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$; estructura cristalina monoclinica; calidad estándar), Emcompress[®] Premium ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$; estructura cristalina monoclinica; cumple los requisitos de la Farmacopea Japonesa (JP)) y Anhydrous Emcompress[®] (CaHPO_4 anhidro; estructura cristalina triclinica). De acuerdo con la invención se prefieren las tres calidades mencionadas de hidrogenofosfato de calcio de la marca Emcompress[®], prefiriéndose de acuerdo con la invención en particular el Emcompress[®] Premium.
- 50 **[0027]** Se ha podido comprobar que la magnitud de la estabilización del clorhidrato de donepezilo de la forma
- 55
- 60
- 65

polimorfa I por la sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo depende también del tamaño de partícula medio de la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico. Y, de hecho, la estabilización está particularmente marcada cuando el tamaño de partícula medio se encuentra en un intervalo de 25 μm a 710 μm , preferentemente en un intervalo de 63 μm a 500 μm y, de forma particularmente preferente en un intervalo de 75 μm a 425 μm . Correspondientemente, de acuerdo con una forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico presente un tamaño de partícula medio en un intervalo de 25 μm a 710 μm , preferentemente en un intervalo de 63 μm a 500 μm y, de forma particularmente preferente en un intervalo de 75 μm a 425 μm .

[0028] En la composición de acuerdo con la invención está contenido clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I así como una sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico que estabiliza la forma polimorfa cristalina I. Se ha podido comprobar que la magnitud de la estabilización también depende de la relación molar del fosfato del metal alcalinotérreo/clorhidrato de donepezilo de la composición. Y, de hecho, en caso de una relación molar menor de 0,01, el efecto estabilizador no está particularmente marcado, mientras que con una relación molar por encima de 50 por norma general apenas se pueden conseguir ya mejoras en relación con la estabilidad. Correspondientemente, de acuerdo con otra forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que la relación molar de la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico con respecto al clorhidrato de donepezilo se encuentre en un intervalo de 0,01 a 50, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 40 y, de forma particularmente preferente en un intervalo de 5 a 20.

[0029] Además se ha podido comprobar que la dimensión de la estabilización de la forma polimorfa I del clorhidrato de donepezilo por el fosfato de metal alcalinotérreo depende no solo de la relación molar de las sustancias mencionadas, sino también de la parte en la composición de acuerdo con la invención de clorhidrato de donepezilo. De acuerdo con la invención se prefiere que la parte en la composición de clorhidrato de donepezilo (masa seca) ascienda a del 1 % en peso al 10 % en peso en relación con el peso total de la composición, preferentemente del 1,5 % en peso al 8 % en peso y de forma particularmente preferente del 2 % en peso al 5 % en peso.

[0030] De forma correspondiente a otra forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que la composición sea una forma monodosis. Una forma monodosis preferente de acuerdo con la invención es un comprimido, por ejemplo, un comprimido con cubierta pelicular, una cápsula o una pella.

[0031] En el caso de que la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención sea una forma monodosis tal como por ejemplo un comprimido o una cápsula, la misma contiene de acuerdo con la invención preferentemente de 2 mg a 20 mg de clorhidrato de donepezilo (masa seca) de la forma polimorfa I, más preferente de 4 mg a 12 mg y aún más preferentemente 5 mg o 10 mg de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I.

[0032] De acuerdo con otra forma de realización preferente de la composición de acuerdo con la invención está previsto que la composición se someta a compresión directa. A este respecto, por "compresión directa", en analogía con la formación de comprimidos directa se entiende que la composición sólida se ha fabricado mediante la compresión de una mezcla de polvo correspondiente sin pretratamiento adicional.

[0033] De forma correspondiente a otra forma de realización preferente de la invención, la composición comprende además uno o varios coadyuvantes farmacéuticos. Los coadyuvantes preferentes de acuerdo con la invención están seleccionados del grupo compuesto por una carga, mezcla de cargas, disgregante, mezcla de disgregantes, aglutinante,

[0034] mezcla de aglutinantes, agente regulador del flujo, mezcla de agentes reguladores del flujo, lubricante, mezcla de lubricantes, agente de desmoldeo y una mezcla de agentes de desmoldeo.

[0035] La parte de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención de coadyuvante o coadyuvantes farmacéuticos se extiende de acuerdo con la invención preferentemente a del 10 % en peso al 90 % en peso, más preferentemente del 70 % en peso al 82 % en peso en relación con el peso total de la composición.

[0036] Además, la presente invención se refiere a un primer procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la invención que comprende las etapas de

a) mezcla de clorhidrato de donepezilo cristalino en forma de polvo de la forma polimorfa I con un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I_0 respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

5 con una sal de metal alcalinotérreo en forma de polvo del ácido ortofosfórico, obteniéndose una mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo;
b) prensado de la mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo con obtención de una pieza compacta, preferentemente un comprimido o un comprimido que se puede procesar mediante granulación en seco hasta dar un granulado, por ejemplo una briqueta.

10 **[0037]** Además, la presente invención se refiere a un segundo procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la invención que comprende las etapas

a) mezcla de clorhidrato de donepezilo cristalino en forma de polvo de la forma polimorfa I con un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I₀ respectivamente
15 asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

20 con una sal de metal alcalinotérreo en forma de polvo del ácido ortofosfórico, obteniéndose una mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo;
b) granulación de la mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/ sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo, preferentemente mediante granulación en húmedo o granulación en seco.

[0038] Además, la presente invención se refiere a una premezcla (*premix*) en forma de polvo, en particular para la preparación de una composición de acuerdo con la invención que comprende

25 a) clorhidrato de donepezilo cristalino de la forma polimorfa I con un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2 θ con la intensidad relativa I/I₀ respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

b) una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico.

5 **[0039]** En la premezcla en polvo de acuerdo con la invención, el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I es esencialmente estable. Por tanto, la premezcla es adecuada para el almacenamiento y el transporte de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I.

10 **[0040]** De forma correspondiente a una forma de realización preferente de la premezcla de acuerdo con la invención, la misma presenta una composición como la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención. Por ello se da la posibilidad de que se pueda procesar la premezcla directamente hasta dar la composición de acuerdo con la invención.

15 **[0041]** De forma correspondiente a una forma de realización preferente de la premezcla de acuerdo con la invención, la misma está compuesta de tal manera que la misma es adecuada para la formación de comprimidos directa.

20 **[0042]** Además, la presente invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención o de una premezcla de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia senil, en particular para el tratamiento de demencia senil de tipo Alzheimer.

[0043] Los siguientes ejemplos de realización y comparativos así como los ensayos en cuanto a la estabilidad frente al almacenamiento sirven, en relación con el dibujo, para explicar la invención. Muestran:

25 La Figura 1: espectro de PXRD de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I;

La Figura 2: espectro de PXRD de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa III;

30 La Figura 3: espectro de PXRD de un comprimido con cubierta pelicular no almacenado de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1;

35 La Figura 4: espectro de PXRD (curva inferior) de un comprimido con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1 después de un almacenamiento durante cinco meses en un blíster de PVCD a 40 °C y un 75 % de humedad relativa y un espectro de PXRD (curva superior) de un comprimido con cubierta pelicular placebo análogo;

La Figura 5: espectro de PXRD de un comprimido con cubierta pelicular no almacenado de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1;

40 La Figura 6: espectro de PXRD (curva inferior) de un comprimido con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1 después de un almacenamiento durante tres meses en un blíster de PVCD a 40 °C y un 75 % de humedad relativa y un espectro de PXRD (curva superior) de un comprimido con cubierta pelicular placebo análogo.

Ejemplo de Realización 1:

45 **[0044]** Se prepararon comprimidos con cubierta pelicular como composición de acuerdo con la invención de una primera forma de realización que contenía 5,0 mg de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I. Los comprimidos presentaban la composición indicada en la Tabla 1:

50

Tabla 1:

Sustancia	Cantidad por comprimido [mg]	Función de la Sustancia
Núcleo de comprimido		
Clorhidrato de donepezilo (Forma I)	5,0	Principio activo
Lactosa anhidro	87,0	Carga
Almidón preencolado	21,0	Disgregante
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato	21,0	Carga, Aglutinante
Talco	3,0	Agente regulador del flujo
Estearato de magnesio	1,5	Lubricante
Dióxido de silicio de alta dispersión	0,5	Agente regulador del flujo
Película		
Hipromelosa	1,5	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa	1,5	Formador de película
Talco	0,5	Lubricante
Dióxido de titanio	1,5	Pigmento
Peso total del comprimido con cubierta pelicular	144,0	

[0045] La preparación de los comprimidos con cubierta pelicular se realizó tal como se describe a continuación.

5 [0046] El Clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I, hidrogenofosfato de calcio dihidrato de la marca Emcompress® (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Alemania), lactosa anhidro, almidón preencolado, talco y dióxido de silicio de alta dispersión se tamizaron, se pesaron y se mezclaron en una mezcladora unos con otros hasta la homogeneidad. A esta mezcla se añadió estearato de magnesio y se entremezcló. La mezcla obtenida de este modo se prensó de forma directa mediante una prensa convencional de comprimidos hasta dar núcleos de comprimido.

10 [0047] Los núcleos de comprimido obtenidos de este modo se recubrieron con una película en un dispositivo convencional de recubrimiento con película mediante pulverización con una suspensión de recubrimiento. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante la combinación de una solución acuosa de hidromelosa e hidroxipropilcelulosa con una suspensión de talco y dióxido de titanio en agua.

15 [0048] Para los comprimidos con cubierta pelicular en cuestión de la primera forma de realización de la composición de acuerdo con la invención se prepararon comprimidos con cubierta pelicular placebo análogos, es decir, comprimidos con cubierta pelicular con la misma composición, sin embargo, sin el principio activo clorhidrato de donepezilo.

Ejemplo de Realización 2:

20 [0049] Se prepararon comprimidos con cubierta pelicular como composición de acuerdo con la invención de una primera forma de realización que contenía 10,0 mg de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I. Los comprimidos presentaban la composición indicada en la Tabla 2:

Tabla 2:

Sustancia	Cantidad por comprimido [mg]	Función de la Sustancia
Núcleo de comprimido		
Clorhidrato de donepezilo (Forma I)	10,0	Principio activo
Lactosa anhidro	174,0	Carga
Almidón preencolado	42,0	Disgregante
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato	42,0	Carga, Aglutinante

Sustancia	Cantidad por comprimido [mg]	Función de la Sustancia
Núcleo de comprimido		
Talco	6,0	Agente regulador del flujo
Núcleo de comprimido		
Estearato de magnesio	3,0	Lubricante
Dióxido de silicio de alta dispersión	1,5	Agente regulador del flujo
Película		
Hipromelosa	3,0	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa	3,0	Formador de película
Talco	1,0	Lubricante
Dióxido de titanio	3,0	Pigmento
Óxido de hierro (amarillo; E 172)	0,1	Pigmento
Peso total del comprimido con cubierta pelicular	288,6	

[0050] La preparación de los comprimidos con cubierta pelicular se realizó de forma análoga al Ejemplo de Realización 1, conteniendo, apartándose de esto, una suspensión de talco y dióxido de titanio en agua, además, el óxido de hierro (amarillo).

5

Ejemplo Comparativo 1:

[0051] Se prepararon comprimidos con cubierta pelicular que contenían 5,0 mg de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I. Los comprimidos estaban libres de una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico y presentaban la composición indicada en la Tabla 3:

10

Tabla 3:

Sustancia	Cantidad por comprimido [mg]	Función de la Sustancia
Núcleo de comprimido		
Clorhidrato de donepezilo (Forma I)	5,0	Principio activo
Lactosa anhidro	108,0	Carga
Almidón preencolado	21,0	Disgregante
Talco	3,0	Agente regulador del flujo
Estearato de magnesio	1,5	Lubricante
Dióxido de silicio de alta dispersión	0,5	Agente regulador del flujo
Película		
Hipromelosa	1,5	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa	1,5	Formador de película
Talco	0,5	Lubricante
Dióxido de titanio	1,5	Pigmento
Peso total del comprimido con cubierta pelicular	144,0	

[0052] La preparación de los comprimidos con cubierta pelicular se realizó de forma análoga al Ejemplo de Realización 1.

15

[0053] Para los comprimidos con cubierta pelicular en cuestión del Ejemplo Comparativo 1 se fabricaron comprimidos con cubierta pelicular placebo análogos, es decir, comprimidos con cubierta pelicular con la misma composición, sin embargo, sin el principio activo clorhidrato de donepezilo.

5 Ejemplo Comparativo 2:

[0054] Se prepararon comprimidos con cubierta pelicular que contenían 10,0 mg de clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I. Los comprimidos estaban libres de una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico y presentaban la composición indicada en la Tabla 4:

10

Tabla 4:

Sustancia	Cantidad por comprimido [mg]	Función de la Sustancia
Núcleo de comprimido		
Clorhidrato de donepezilo (Forma I)	10,0	Principio activo
Lactosa anhidro	216,0	Carga
Almidón preencolado	42,0	Disgregante
Talco	6,0	Agente regulador del flujo
Estearato de magnesio	3,0	Lubricante
Dióxido de silicio de alta dispersión	1,5	Agente regulador del flujo
Película		
Hipromelosa	3,0	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa	3,0	Formador de película
Talco	1,0	Lubricante
Dióxido de titanio	3,0	Pigmento
Óxido de hierro (amarillo; E 172)	0,1	Pigmento
Peso total del comprimido con cubierta pelicular	288,6	

[0055] La fabricación de los comprimidos con cubierta pelicular se realizó de forma análoga al Ejemplo de Realización 2.

15

Ensayos en cuanto a la estabilidad en almacenamiento:

[0056] Para la determinación de la estabilidad de la forma polimorfa I del principio activo clorhidrato de donepezilo en los comprimidos con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1 y el Ejemplo Comparativo 1 se examinaron los respectivos comprimidos con cubierta pelicular antes y después del almacenamiento así como los respectivos comprimidos con cubierta pelicular placebo mediante difracción de rayos X de polvo, obteniéndose los denominados espectros de difracción de rayos X de polvo (PXR).

20

[0057] Para las mediciones de PXR se dejaron expuestos los núcleos de comprimido de los comprimidos con cubierta pelicular/ comprimidos con cubierta pelicular placebo raspando la cubierta pelicular y se molieron hasta dar un polvo.

25

[0058] Para las mediciones de difracción de rayos X de polvo se mantuvo el polvo obtenido tal como se ha descrito anteriormente o el principio activo en polvo puro de la forma polimorfa I o III entre dos láminas de la marca Mylar®. Las mediciones de PXR se llevaron a cabo mediante un aparato de difracción de transmisión con la denominación STADI P de la empresa Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Alemania. Los parámetros de aparato/ medición fueron los siguientes:

30

- Longitud de onda: $\lambda = 0,154056$ nm (radiación de Cu-K $_{\alpha 1}$)
- Monocromador: doblado, Ge (111)
- Tensión: U = 40 kV
- Intensidad de corriente: I = 30 mA
- Intervalo angular: $2\theta = 2^\circ$ a 40°
- Ancho de paso: $\Delta 2\theta = 0,2^\circ$
- Tiempo de medición: 20 s por paso de $0,2^\circ$

40

- Detector: detector sensible de posición lineal (linear position sensitive detector (PSD))
- Máscara portamuestras: Diámetro: 8 mm

5 **[0059]** El análisis de fases cualitativo de dos espectros se realizó mediante las listas de señal creadas para las correspondientes formas.

10 **[0060]** El almacenamiento de los comprimidos con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1 y el Ejemplo Comparativo 1 se realizó en un blíster de poli(doruro de vinilideno) (PVDC) (60 g/m^2) durante un periodo de tiempo de cinco o tres meses a una temperatura de $40 \text{ }^\circ\text{C}$ y una humedad relativa del aire (h.r.) del 75 %.

15 **[0061]** En las Figuras 1 y 2 está mostrado un espectro de PXRD de clorhidrato de donepezilo puro de la forma polimorfa I o III.

20 **[0062]** La Figura 3 muestra un espectro de PXRD de comprimidos con cubierta pelicular no almacenados de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1. Como se puede reconocer claramente, los comprimidos con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1 contienen directamente después de su fabricación exclusivamente clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I; se puede reconocer la señal característica de la forma I en $2\theta = 4,91^\circ$ sin embargo, no la señal característica para la forma III en $2\theta = 14,93^\circ$.

25 **[0063]** En La Figura 4 está mostrado un espectro de PXRD (curva inferior) de un comprimido con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo de Realización 1 después de un almacenamiento durante cinco meses en un blíster de PVDC a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ y el 75 % de h.r. así como un espectro de PXRD (curva superior) de un comprimido con cubierta pelicular placebo análogo. Como se puede reconocer claramente con referencia a la presencia y la intensidad de la señal en $2\theta = 4,91^\circ$ en la curva inferior, los comprimidos con cubierta pelicular del Ejemplo de Realización 1 contienen incluso después del almacenamiento exclusivamente clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I. en la composición de acuerdo con la invención, por consiguiente, el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I incluso después del almacenamiento en condiciones de esfuerzo extremo es estable a la conversión.

30 **[0064]** La Figura 5 muestra un espectro de PXRD de comprimidos con cubierta pelicular no almacenados de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1. Como se puede reconocer claramente, estos comprimidos con cubierta pelicular contienen directamente después de fabricación exclusivamente clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I; se puede reconocer la señal característica de la forma I en $2\theta = 4,91^\circ$ sin embargo, no la señal característica de la forma III en $2\theta = 14,93^\circ$.

35 **[0065]** En la Figura 6 está mostrado un espectro de PXRD (curva inferior) de un comprimido con cubierta pelicular de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1 después de almacenamiento durante tres meses en un blíster de PVDC a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ y el 75 % de humedad relativa así como un espectro de PXRD (curva superior) de un comprimido con cubierta pelicular placebo análogo. Como con referencia a la no presencia de una señal en $2\theta = 4,91^\circ$ (característico de la forma I) en la curva inferior y la presencia de una señal en $2\theta = 14,93^\circ$ (característico de la forma III) se puede reconocer claramente, en la composición del Ejemplo Comparativo 1, que está libre de una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico, el clorhidrato de donepezilo de la forma polimorfa I no es estable a la conversión, sino que a lo largo de tiempo se convierte prácticamente en exclusiva en la forma polimorfa III.

40

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida que comprende

- 5 a) clorhidrato de donepezilo cristalino de la forma polimorfa I, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I_0 respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I_0 [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

- 10 y
b) una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el clorhidrato de donepezilo presenta un tamaño de partícula medio en un intervalo de 1 μm a 50 μm .

- 15 3. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico es hidrogenofosfato de calcio.

- 20 4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la relación molar de la sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico con respecto al clorhidrato de donepezilo se encuentra en un intervalo de 0,01 a 50.

- 25 5. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la proporción en la composición de clorhidrato de donepezilo es de un 1 % en peso a un 10 % en peso basado en el peso total de la composición.

6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la composición se ha sometido a compresión directa.

- 30 7. Procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas

- 35 a) mezcla de clorhidrato de donepezilo cristalino en forma de polvo de la forma polimorfa I, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2θ con la intensidad relativa I/I_0 respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I_0 [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

con una sal de metal alcalinotérreo en forma de polvo del ácido ortofosfórico, para dar lugar a una mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico;

y

- 5 b) compresión de la mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico para obtener una pieza compacta.

8. Procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas

10

a) mezcla de clorhidrato de donepezilo cristalino en forma de polvo de la forma polimorfa I, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción con la intensidad relativa I/I₀ respectivamente asignada

15

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

con una sal de metal alcalinotérreo en forma de polvo del ácido ortofosfórico, para dar lugar a una mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de metal alcalinotérreo del ácido fosfórico;

y

- 20 b) granulación de la mezcla en forma de polvo de clorhidrato de donepezilo/sal de ácido fosfórico de metal alcalinotérreo.

9. Premezcla en forma de polvo que comprende

25

a) clorhidrato de donepezilo cristalino de la forma polimorfa I, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido mediante el uso de radiación de Cu-K_{α1}, en el que las diez señales de mayor intensidad están en los siguientes ángulos de difracción 2 θ con la intensidad relativa I/I₀ respectivamente asignada

Ángulo de difracción 2θ [°]	Intensidad relativa I/I ₀ [%]
4,91	48,43
12,64	100
13,07	58,57
13,84	22,05
16,07	35,24
16,87	26,21
21,16	71,72
23,00	24,30
23,90	33,38
24,17	20,49

y

- 30 b) una sal de metal alcalinotérreo del ácido ortofosfórico.

10. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de una premezcla de acuerdo con la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de demencia senil.

Fig. 1

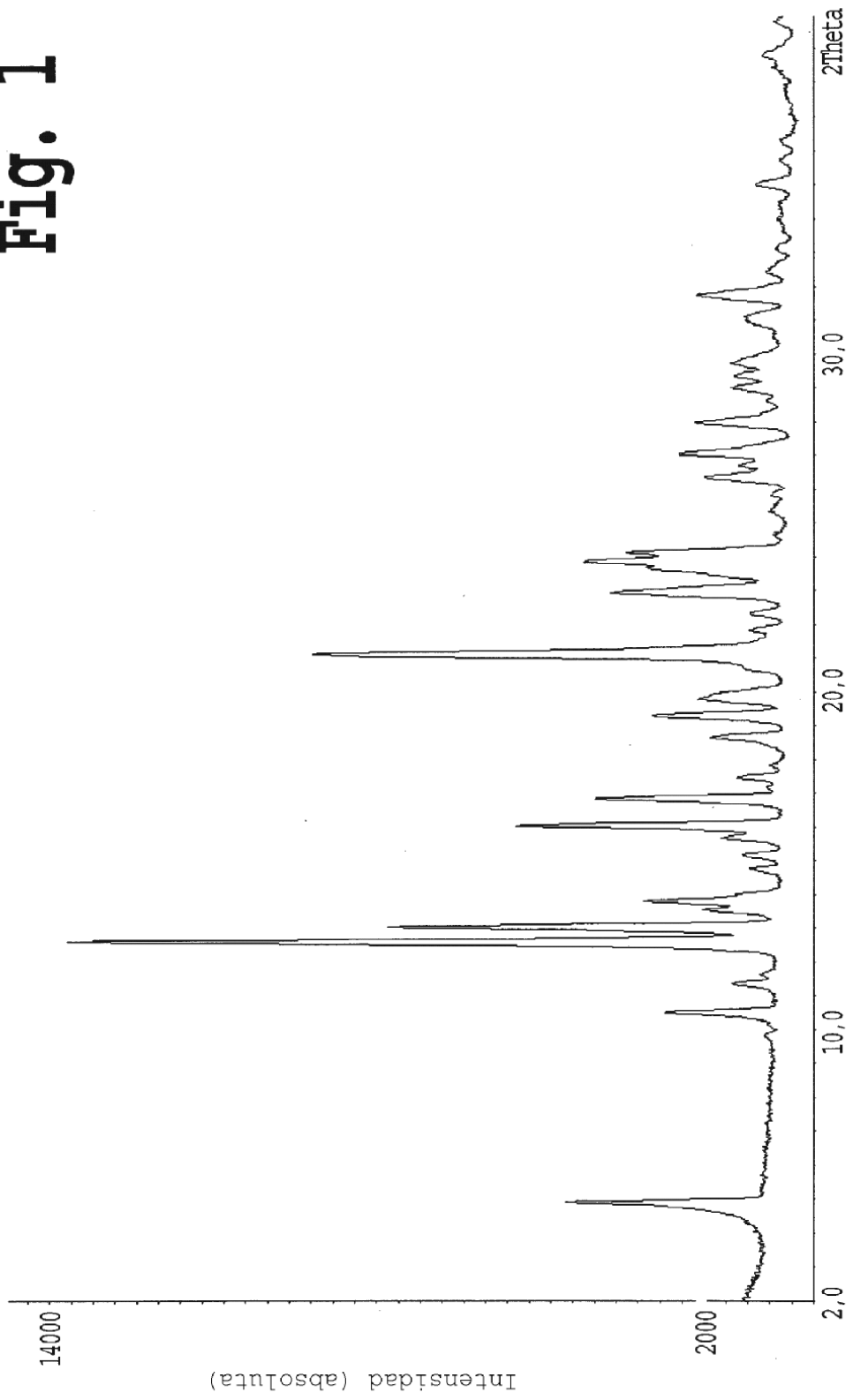


Fig. 2

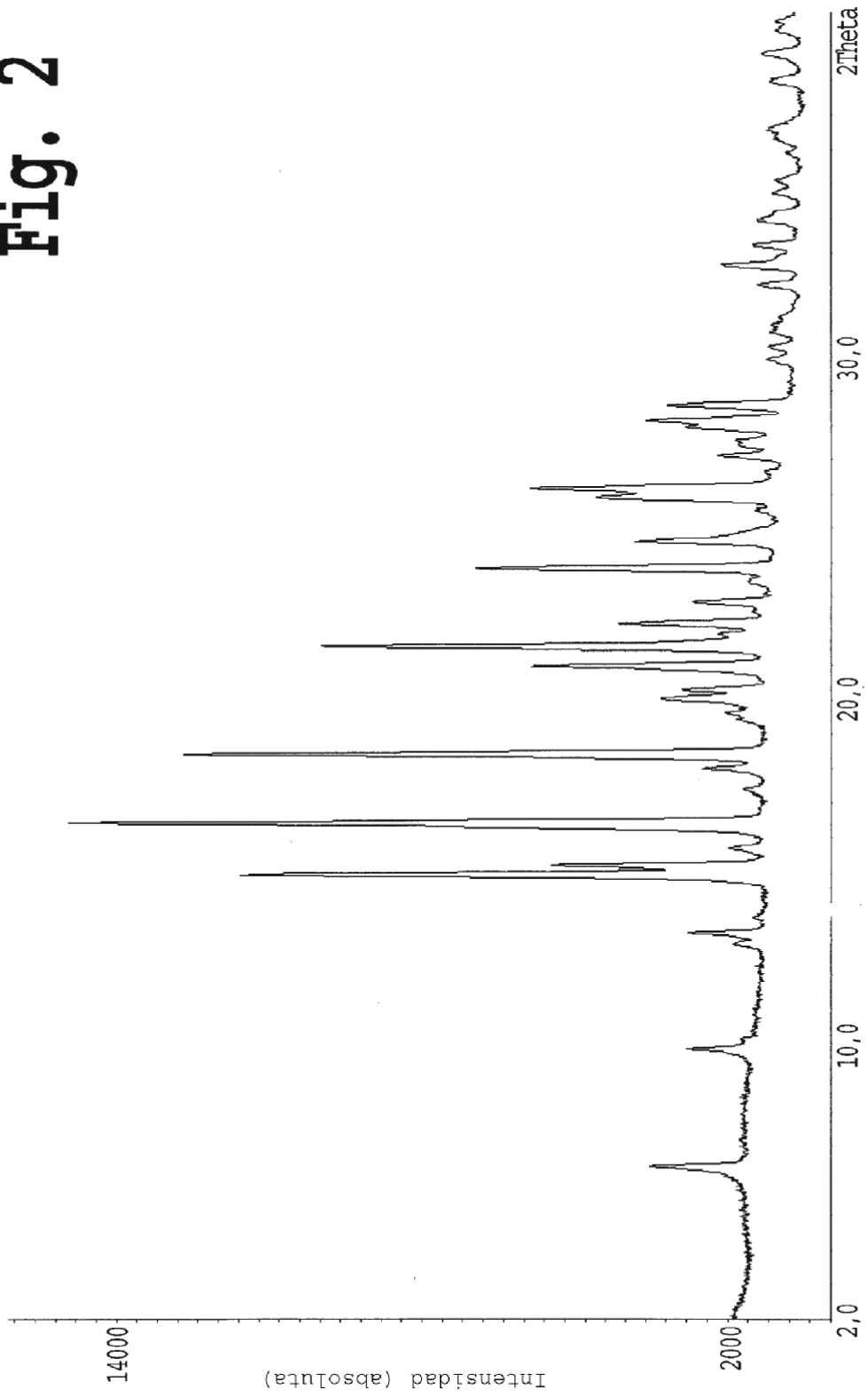


Fig. 3

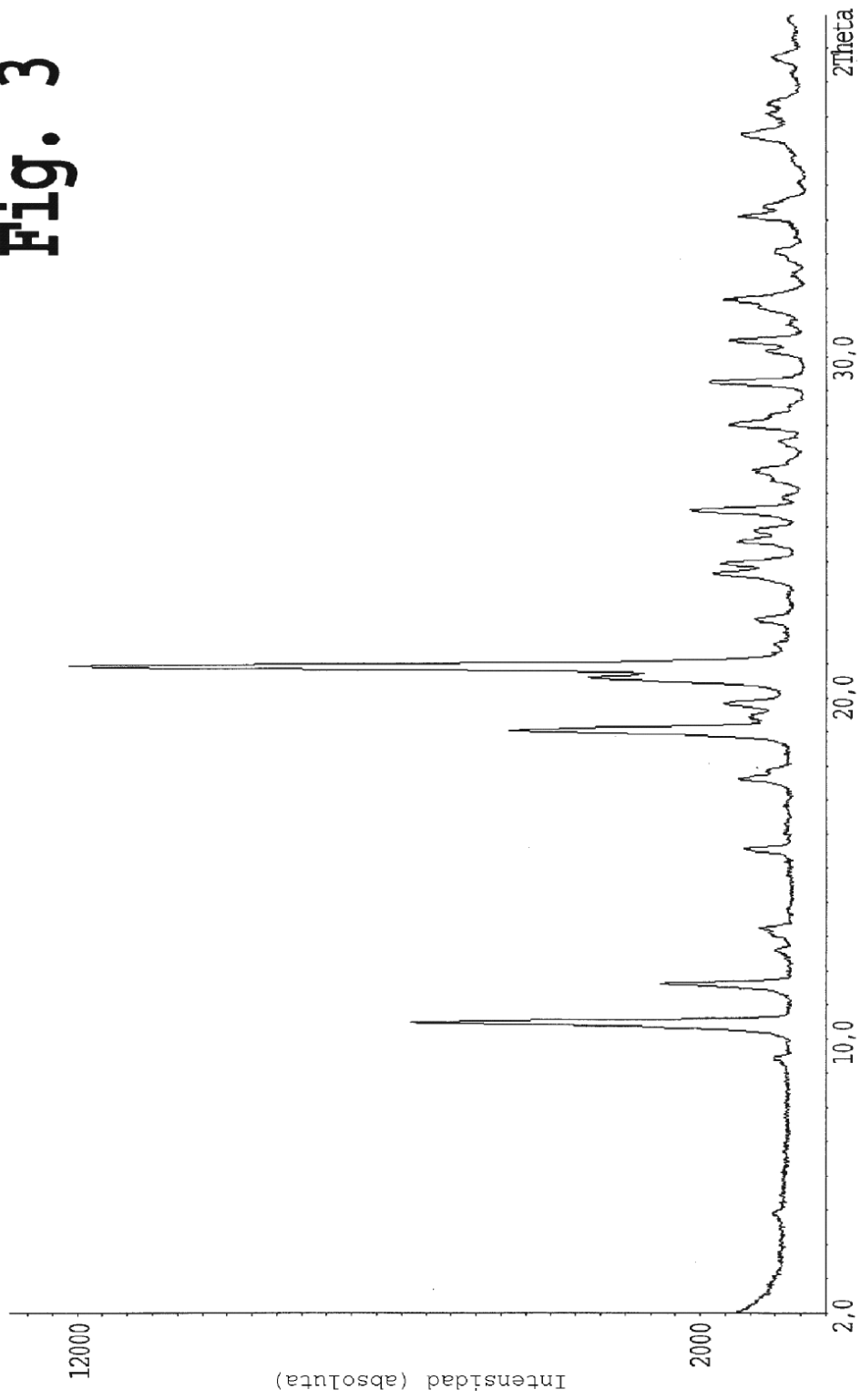


Fig. 4

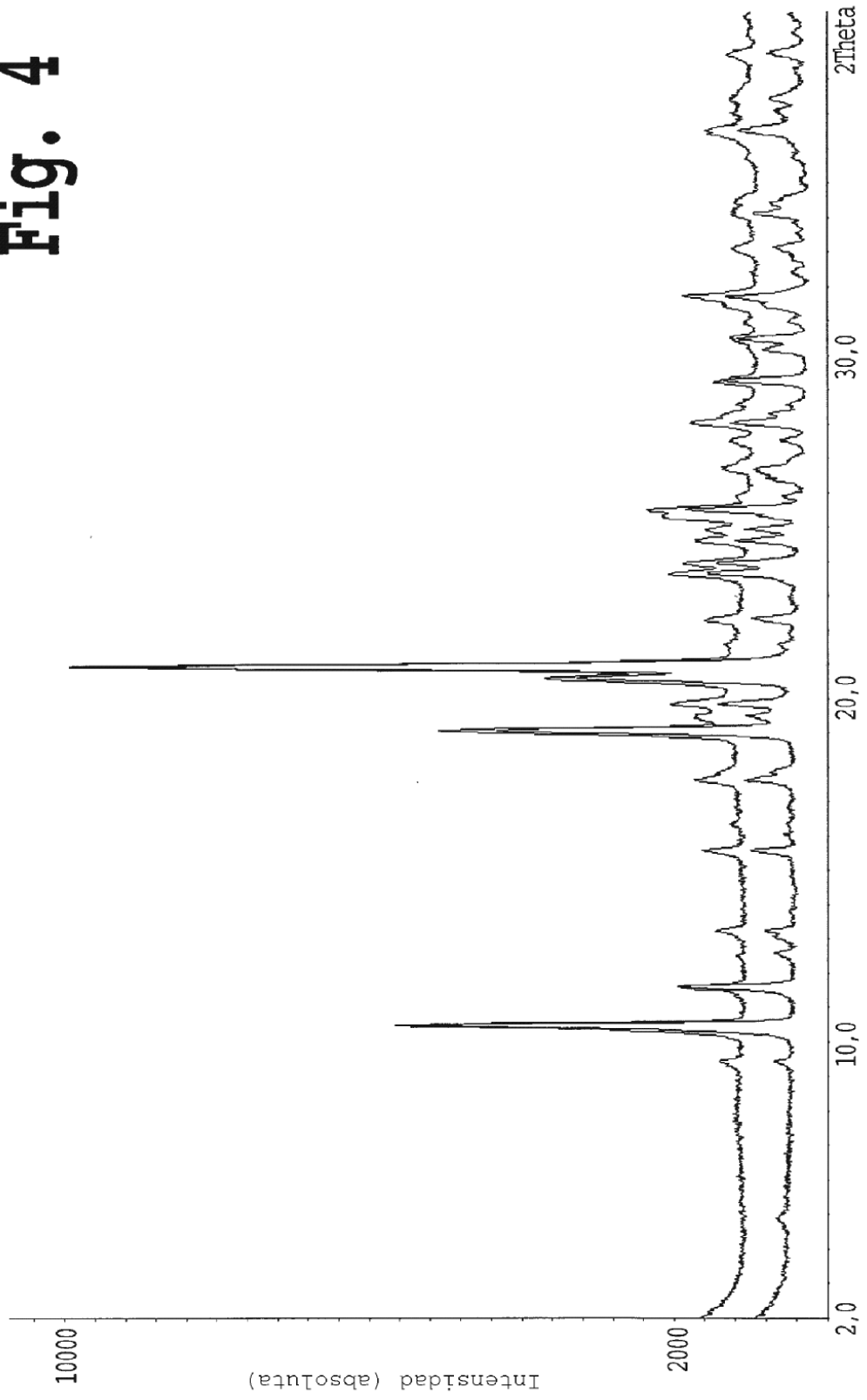


Fig. 5

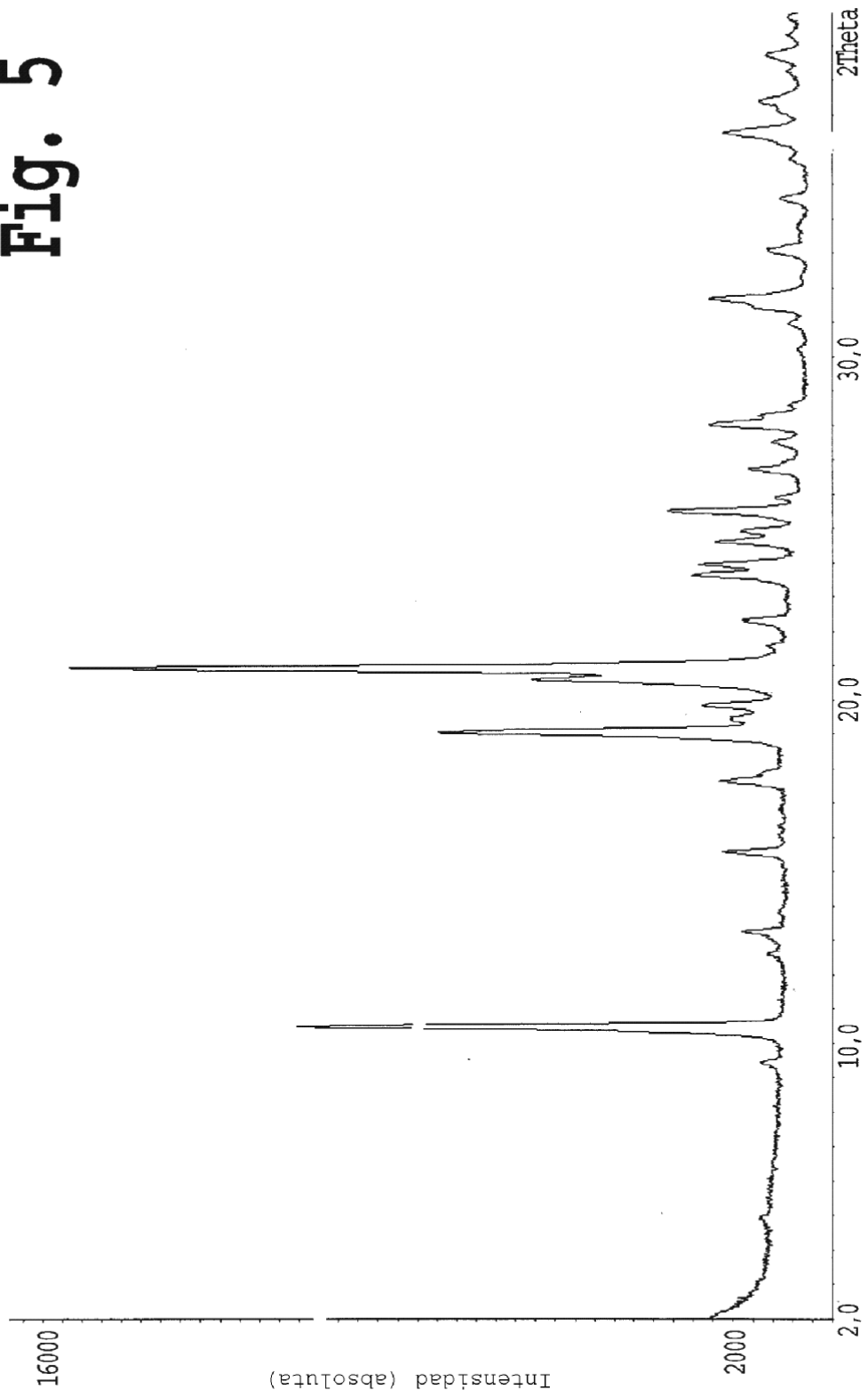


Fig. 6

