

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 018**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2010 PCT/EP2010/000579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11091816**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2010 E 10709955 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2531172**

54 Título: **Composición farmacéutica con actividad antiobesidad que comprende una premezcla de orlistat puro y proceso de preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2017

73 Titular/es:

**LABORATORIOS BAGÓ S.A. (50.0%)
Bernardo de Irigoyen 248
1072AAF Buenos Aires, AR y
EASTBRAND HOLDING GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

LOS, MARIO, ATILIO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 609 018 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 con actividad antiobesidad que comprende una premezcla de orlistat puro y proceso de preparación.

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas con actividad antiobesidad de acción periférica que comprenden una premezcla formada por orlistat puro como principio activo y otros componentes que confieren a la premezcla estabilidad y propiedades físicas adecuadas para la elaboración simple de composiciones de uso oral con flexibilidad posológica conveniente; y agentes espesantes, saborizantes y colorantes necesarios. La invención también se relaciona con un procedimiento para elaborar dichas composiciones.

10

Antecedentes

15

Aproximadamente una tercera parte de los americanos entre 20 a 70 años son considerados obesos, y aproximadamente la mitad de los americanos en esta categoría de edad se considera que tienen sobrepeso. La obesidad también es considerada un problema cada vez mayor en otros países industrializados y en los países en vías de desarrollo en donde una gran cantidad de gente está acostumbrada a dietas ricas en calorías influenciadas por Occidente. Se ha estimado que la obesidad contribuye hasta el 50% de las enfermedades crónicas en sociedades occidentales y es responsable de aproximadamente el 70% de muertes previsibles en Estados Unidos.

20

La obesidad y los trastornos que ella causa, constituyen problemas serios de salud que son frecuentes en los Estados Unidos y en el mundo entero. La obesidad de la parte abdominal del cuerpo es el factor de riesgo conocido más importante de la diabetes mellitus Tipo 2, y representa un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. La obesidad es un factor de riesgo reconocido para la hipertensión, la arteriosclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, el accidente cerebrovascular, la colecistopatía, la osteoartritis, la apnea del sueño, los trastornos de la reproducción tales como el síndrome de poliquistosis ovárica, el cáncer de mama, próstata y colon, y, además, de una mayor incidencia de complicaciones de la anestesia general. Asimismo, conlleva un serio riesgo de comorbilidad por las afecciones ya descritas y por alteraciones tales como infecciones, várices, *acantosis nigricans*, eczemas, intolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina, hipertensión, hipercolesterolemia, colelitiasis, lesiones ortopédicas y enfermedad tromboembólica. La obesidad también constituye un factor de riesgo del grupo de enfermedades denominado "síndrome de resistencia a la insulina" o "Síndrome X".

25

30

Los costos del cuidado médico asociados con la obesidad son substanciales. Como resultado de estos factores, el desarrollo de composiciones para lograr la pérdida de peso es un tema de interés comercial significativo.

35

Algunos enfoques en el control del peso incluyen supresores del apetito, dietas reducidas en calorías, regímenes de ejercicio, procedimientos quirúrgicos y similares. Se ha desarrollado una variedad de composiciones para el control del peso; las características deseadas para tales productos incluyen la carencia de efectos secundarios indeseables, una alta eficacia, regímenes de dosificación convenientes, y bajo costo. Las drogas desarrolladas para tratar la obesidad pueden tener efectos secundarios indeseables, pueden estar disponibles solamente bajo supervisión médica, y pueden ser relativamente costosas. Otros productos tales como aquellos con alto contenido de fibras pueden requerir dosis inconvenientemente grandes para ser eficaces.

40

45

Un método de inhibir la digestión y/o el metabolismo de los lípidos de la dieta ha sido por medio de la administración de materiales no absorbibles adecuados para unirse o secuestrar a los lípidos. Otro enfoque para inhibir la digestión y/o el metabolismo de lípidos dietéticos es utilizar los compuestos que inhiben la actividad de ciertas enzimas necesarias para la digestión de lípidos. Los polímeros que inhiben la acción de la lipasa pancreática se describen en la patente US nº 3.923.976.

50

Otros inhibidores de lipasas son lipstatina y orlistat. Éste último también se conoce como (-) tetrahidrolipstatina o THL y es un derivado de un producto natural excretado por *Streptomyces toxytricini*. Se ha encontrado que esta clase de compuestos presentan tanto *in vitro* como *in vivo* actividad frente a varias lipasas, tales como la lipasa lingual, lipasa pancreática, lipasa gástrica, y carboxilester lipasa.

55

La (-) tetrahidrolipstatina u orlistat (96829-58-2) definido como inhibidor de la lipasa pancreática y agente antiobesidad (Merck Index XIII Edition) ha sido mencionada en numerosas patentes, entre ellas, en la patente Europea EP 129 748 (US 4.598.089/1986) concedida en nombre de Hoffman La Roche, equivalente a la patente Argentina N° AR 233.709; la patente americana US 6. 004.996 equivalente a la patente Argentina AR 10.704 B2; y otras.

60

El efecto terapéutico del orlistat se ejerce en la cavidad gástrica y en el intestino delgado a través de la formación de un enlace covalente en el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática bloqueando la hidrólisis de las grasas o ácidos grasos libres y monoglicéridos fácilmente absorbibles.

65

Se ha demostrado que la absorción de orlistat es mínima y el efecto es local y no sistémico.

Se ha recomendado una posología de 120 mg de orlistat asociado a cada comida principal incluyendo desayuno.

- 5 También se ha recomendado asociar con una dieta que aporte menos del 30% del total de calorías provenientes de grasas para disminuir los efectos adversos gastrointestinales.

10 Los efectos adversos gastrointestinales observados están relacionados a la capacidad de la (-) tetrahidrolipstatina de impedir la absorción de las grasas. Entre ellas se destacan: heces grasas e incontinencia fecal asociadas al contenido de grasa de la ingesta.

15 Tales efectos secundarios frecuentemente determinan la suspensión del tratamiento por el paciente. En particular, cuando la forma farmacéutica no es fraccionable y el médico está inhibido de ofrecer otra alternativa posológica más flexible.

20 Desde el descubrimiento de orlistat sólo ha existido una forma farmacéutica oral, las cápsulas, y una concentración comercial de 120 mg disponible para su aplicación terapéutica en medicina humana. Durante el año 2007, la FDA autorizó el primer producto farmacéutico también en cápsulas que comprende en su composición 60 mg de orlistat, y constituye un avance significativo en la flexibilización de la posología que cada paciente necesita de acuerdo a su situación y hábito alimentario. En el año 2009 en Europa también fue autorizado orlistat 60 mg en cápsulas como productos OTC.

25 La elaboración de formas farmacéuticas orales que comprenden orlistat bajo la forma de pellets ha demostrado, y así lo destaca la literatura técnica, no ser fácil. Sólo existen cápsulas que contienen 120 o 60 mg de orlistat. Tal circunstancia puede constituir también una limitación a la flexibilidad posológica que ciertos pacientes pueden necesitar.

30 Técnicamente en la literatura se mencionan algunas características de la (-) tetrahidrolipstatina que generan inconvenientes prácticos para la elaboración de otras formas farmacéuticas orales:

- a) La (-) tetrahidrolipstatina es una sustancia que presenta bajo punto de fusión: 43°C (Index Merck X III Edition).
- b) Es susceptible de hidrólisis y degradación térmica. Particularmente en ambiente húmedo y a temperatura superior a 35°C e inclusive en atmósfera seca (US 6.004.996).
- 35 c) En la patente US nº 6.004.996 se destaca que no pueden formularse fácilmente comprimidos o cápsulas por el procedimiento de granulación húmeda convencional por los problemas de adhesión durante la elaboración del comprimido o durante la encapsulación.

40 En consecuencia, las soluciones técnicas han estado destinadas preferentemente a la elaboración específica de cápsulas. En la patente US nº 6.004.996 se describe la elaboración de gránulos o pellets que contienen orlistat junto con otros ingredientes aceptables para obtener partículas entre 0,25 y 2 mm útiles para la elaboración de cápsulas.

45 Las alternativas descriptas permitieron resolver el problema de estabilidad de orlistat. Sin embargo, se observa que:

- i) la obtención de pellets por el procedimiento descrito en la patente US nº 6.004.996 exige 7 operaciones y una etapa de secado en lecho fluido (Aeromatic MP-I) con ingreso de aire a temperatura que debe ser inferior a 35°C.
- 50 ii) sólo permite elaborar una composición farmacéutica del tipo cápsulas monodosis con baja flexibilidad posológica para el paciente y médico prescriptor.
- iii) la elaboración de pellets constituye un procedimiento industrial que implica el uso de varios equipos específicos y distintos a los que se usan habitualmente en la elaboración de formas farmacéuticas.
- 55 iv) la elaboración de pellets por exigir varias etapas y equipos especiales aporta un costo adicional a la elaboración industrial de la forma farmacéutica.

60 Otro enfoque para tratar de disminuir los inconvenientes del arte se describe en la patente US nº 6.703.369 (9-3-2004) otorgada a Hoffmann La Roche (equivalente a la solicitud argentina AR 025 609 A1 (4-12-2002)), en donde se provee una composición farmacéutica que comprende orlistat y por lo menos un éster de ácido graso de polioles que tiene un punto de fusión superior a 37°C y en donde el ácido graso tiene doce o más átomos.

65 La composición comprende al menos un éster de ácido pesado de un polialcohol correspondiente al grupo Trilaurin (PF 46-47°C), Trimyrístin (PF 56-57°C), Tripalmitin (PF 68°C), Triestearin (PF 71-73°C), o bien un monoglicérido como Monolaurin (PF 63°C), Monomyristin (PF 69-70°C), Monopalmitin (PF 63-68°C).

Por la naturaleza de los componentes que se mencionan, la preparación de las composiciones que se reivindican exige según los casos operaciones del siguiente tipo:

- 5 - Calentamiento a 57-63°C
- Enfriamiento posterior a temperatura ambiente.
- Calentamiento a 39°C hasta 4 horas
- Operación en atmósfera inerte.
- Molienda en frío con el uso de hielo seco o nitrógeno (a -80°C)

10 Es decir, varias etapas requieren altas temperaturas superiores a los 50°C. Sin embargo, de acuerdo a la literatura y lo divulgado por los mismos autores de esta patente, el orlistat experimenta una degradación tanto hidrolítica como térmica, por encima de 35°C (patente US nº 6.004.996; Stalder Henri, Schneider Pierre, Gottfried Oesterhelt; "Tetrahydrolipstatin: Thermal and Hydrolytic Degradation", Helvetica Chimica Acta; 73 (1990); pages 1022-1035).

15 El documento WO 2009/116880 se refiere a un proceso nuevo para la preparación de composiciones farmacéuticas estables, que cumplen los requisitos de calidad relevantes en forma de polvo encapsulado que comprende orlistat y aditivos farmacéuticamente aceptables, y describe composiciones farmacéuticas de orlistat en forma de polvo encapsulado.

20 Por lo tanto, existe todavía la necesidad de elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad que permita regular la posología de administración de orlistat y que además se elabore por un procedimiento simple y económico sin producción de pérdidas por degradación del compuesto activo orlistat.

Sumario de la invención

25 La presente invención tiene como objeto principal proveer una premezcla con orlistat principio activo puro (no pellets) y otros componentes que permita la elaboración de una composición farmacéutica destinada a regular la posología de administración de orlistat. La composición farmacéutica puede ser del tipo comprimidos que comprenden un total de 120 mg o 60 mg de orlistat y están mono o bibranurados, o bien polvo para suspensión oral en sobres o sobres bicompartimentados. Ambas composiciones farmacéuticas ofrecen alternativamente la posibilidad de administrar dosis variables de (-) tetrahidrolipstatina según las necesidades del paciente y/o recomendación del médico que lo atiende. Ambas composiciones (comprimidos y polvo para suspensión oral) son de fácil elaboración a partir de la premezcla mencionada.

35 Es objeto de la presente invención proveer una composición farmacéutica con flexibilidad posológica que permita adecuar fácilmente la posología al paciente minimizando los efectos secundarios asociados habitualmente al uso de orlistat pellets en cápsulas (flatulencia, esteatorrea, etc.). Efectos negativos que en numerosos casos obligan al paciente a interrumpir el tratamiento. Tal flexibilidad posológica está ausente en cápsulas que comprenden una dosis fija de orlistat pellets.

40 Otro objeto de la presente invención es proveer un procedimiento simple de aplicación industrial que no requiera ninguno de los equipos especiales o instalaciones propias del recubrimiento industrial de principios activos poco solubles. El procedimiento permite obtener una premezcla de características fármaco-técnicas satisfactorias para la elaboración posterior de comprimidos e inclusive otras formas farmacéuticas de uso oral.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral del tipo comprimidos ranurados o sobres con polvo para la suspensión que comprenden (-) tetrahidrolipstatina u orlistat y permite al médico o paciente una posología más flexible para la situación particular y hábito alimentario de cada individuo frente a la forma farmacéutica del tipo cápsulas disponibles comercialmente que sólo permiten aportar el contenido total de (-) tetrahidrolipstatina presente en ellas y no fraccionar.

55 Se ha demostrado experimentalmente que es posible elaborar comprimidos y en particular, comprimidos ranurados y sobres con polvo para suspensión que comprenden orlistat como se describe en los ejemplos correspondientes sin necesidad de utilizar operaciones industriales previas a la elaboración de la composición farmacéutica que impliquen recubrimiento, pelletización y/o extrusionado del principio activo (orlistat) que contienen.

60 Hasta el momento las formas farmacéuticas comercializadas (cápsulas) han sido necesariamente elaboradas previa pelletización, extrusionado o recubrimiento conveniente del principio activo que contienen ((-) tetrahidrolipstatina).

En general, según lo mencionado en la literatura técnica, incluyendo literatura de patentes, las operaciones de recubrimiento o pelletización se caracterizan por los siguientes aspectos:

- 65 a) se realizan directamente sobre el principio activo. Han sido mencionadas en varias patentes (US 6.004.996);
- b) exigen equipos e instalaciones industriales específicos;

c) implican varias etapas industriales.

A posteriori, partiendo de orlistat recubierto o en pellets, se procede con equipos e instalaciones habituales y característicos de la industria farmacéutica a elaborar el producto farmacéutico de aplicación terapéutica (cápsulas).

Mientras que, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara por un procedimiento simple de aplicación industrial, que no requiere ninguno de los equipos especiales o instalaciones propias del recubrimiento industrial de principios activos poco solubles. El procedimiento permite obtener una premezcla de características fármaco-técnicas satisfactorias para la elaboración posterior de comprimidos e inclusive otras formas farmacéuticas de uso oral

Además el procedimiento para elaborar la premezcla que comprende orlistat y otros componentes es más rápido y económico. Siendo posible indistintamente tanto a la elaboración de comprimidos como a la elaboración de polvos para suspensión a partir de la premezcla de la presente invención.

La composición farmacéutica, objeto de la presente invención, puede tener un contenido de orlistat de 60 o 120 mg y es fraccionable.

La flexibilidad posológica que aporta la composición farmacéutica de la presente invención es novedosa y particularmente útil para el médico. Por cuanto permite fácilmente regular la posología que cada paciente necesita.

Para el paciente es económicamente conveniente por cuanto con una sola composición farmacéutica del tipo comprimidos ranurados multidosis puede realizar los cambios posológicos que su médico le indica y puede necesitar para minimizar los efectos secundarios normalmente asociados al uso de orlistat. Esta flexibilidad no se encuentra en las cápsulas a dosis única comercialmente disponibles.

Así, por ejemplo:

1) Con comprimidos que comprenden 120 mg de orlistat y son:

A) Monoranurados: El paciente dispone de 2 opciones posológicas 120 y 60 mg.

B) Birranurados: El paciente dispone de 3 opciones posológicas: 120, 80 y 40 mg.

2) Con comprimidos que comprenden 60 mg de orlistat y son:

A) Monoranurados: el paciente dispone de 2 opciones posológicas 60 y 30 mg.

B) Birranurados: el paciente dispone de 3 opciones posológicas: 60-40 y 20 mg.

3) Con los sobres que comprenden polvo para suspensión oral y comprenden 60 o 120 mg de orlistat también permiten su fraccionamiento a posteriori de la suspensión en agua. Además, tales sobres pueden ser compartimentados contribuyendo en este caso a ampliar la flexibilidad posológica; por ejemplo, con sobres compartimentados con 120 mg de orlistat permite 2 tomas posológicas de 60 mg cada una; con sobres compartimentados que comprenden un total de 60 mg permiten 2 tomas posológicas de 30 mg o una de 60 mg

Sorprendentemente se ha comprobado experimentalmente que una premezcla específica con orlistat en forma de principio activo puro (no pellets) permite elaborar en forma simple composiciones farmacéuticas monodosis o multidosis para uso oral del tipo comprimidos ranurados y también polvo para suspensión.

Con dicha premezcla solamente es necesario incorporar a posteriori elementos conocidos en la técnica para la elaboración de cada forma farmacéutica. Por ejemplo: elementos de recubrimiento y color para los comprimidos o agentes de suspensión, colorantes y saborizantes para la forma farmacéutica del tipo polvo para suspensión oral.

Sin ser limitante la premezcla específica y de preferencia para la presente invención está constituida por:

- orlistat en forma de principio activo puro;
- una sustancia diluyente del tipo celulosa microcristalina;
- una sustancia para mejorar el flujo de la mezcla de polvos del tipo lactosa monohidrato;
- una sustancia tensioactiva del tipo laurilsulfato de sodio;
- una sustancia para favorecer el mezclado de los componentes de la premezcla del tipo anhídrido silícico coloidal;
- una sustancia lubricante del tipo estearil fumarato de sodio;
- una sustancia para facilitar la disgregación y dispersión de los componentes de la composición farmacéutica final en presencia de agua del tipo carboximetil almidón;

componentes que confieren a la premezcla propiedades físicas adecuadas para la para la elaboración simple de composiciones farmacéuticas de uso oral, por incorporación a la misma de agentes espesantes, saborizantes y colorantes.

- 5 Preferentemente la sustancia diluyente del tipo de celulosa microcristalina se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa modificada, carboximetilcelulosa reticulada, carboximetilcelulosa calcica, crospovidona, hidroximetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, co-procesado de celulosa microcristalina.
- 10 Preferentemente la sustancia para mejorar el flujo de la mezcla de polvos del tipo lactosa monohidrato se selecciona del grupo que comprende lactosa, lactosa monohidrato, co-procesados de lactosa.
- 15 Preferentemente la sustancia tensioactiva del tipo laurilsulfato de sodio se selecciona del grupo que comprende de laurilsulfato de sodio, docusato de sodio.
- 20 Preferentemente la sustancia para favorecer el mezclado de los componentes de la premezcla del tipo anhídrido silícico coloidal se selecciona del grupo que comprende por anhídrido silícico coloidal, sílice coloidal hidrofóbica.
- 25 Preferentemente la sustancia para facilitar la disgregación y dispersión de los componentes de la composición farmacéutica final en presencia de agua del tipo carboximetil almidón se selecciona del grupo que comprende carboximetil almidón, almidón y almidón modificado.
- 30 Preferentemente la sustancia lubricante del tipo estearil fumarato de sodio se selecciona del grupo que comprende estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico.
- 35 Preferentemente, la premezcla además de orlistat en forma de principio activo puro comprende:
- entre aproximadamente 27 y 47 % en peso sobre el total de la premezcla de celulosa microcristalina;
 - entre aproximadamente 30 y 50 % en peso sobre el total de la premezcla de lactosa monohidrato;
 - entre aproximadamente 0,5 y 3 % en peso sobre el total de la premezcla de laurilsulfato de sodio;
 - entre aproximadamente 0,5 y 3 % en peso sobre el total de la premezcla de anhídrido silícico coloidal;
 - entre aproximadamente 1 y 4 % en peso sobre el total de la premezcla de carboximetil almidón;
 - entre aproximadamente 0,5 y 3 % sobre el total de la premezcla de estearil fumarato de sodio.
- 40 Más preferentemente, la premezcla además de orlistat en forma de principio activo puro comprende:
- aproximadamente 37,5 % en peso sobre el total de la premezcla de celulosa microcristalina;
 - aproximadamente 40,75 % en peso sobre el total de la premezcla de lactosa monohidrato;
 - aproximadamente 1,5 % en peso sobre el total de la premezcla de laurilsulfato de sodio;
 - aproximadamente 1,25 % en peso sobre el total de la premezcla de anhídrido silícico coloidal;
 - aproximadamente 2,5 % en peso sobre el total de la premezcla de carboximetil almidón;
 - aproximadamente 1,5 % sobre el total de la premezcla de estearil fumarato de sodio.
- 45 Las composiciones farmacéuticas comprenden además de la premezcla agentes espesantes, saborizantes, conservantes, edulcorantes como sacarina sódica, y colorantes necesarios tales como amarillo de quinolina y verde S; y agentes de recubrimiento.
- 50 Como agentes saborizantes se pueden utilizar esencia de menta, cereza o anís, vainilla, manzana y limón.
- 55 Cada uno de los componentes de la mezcla de sólidos mencionada es ampliamente conocido en el ámbito de la tecnología farmacéutica por propiedades que le son características como diluyente, aglutinante, disgregante, tensioactivo, etc. Pero, el conjunto aporta la novedad y ventaja práctica de dar origen a una mezcla con orlistat puro que posee propiedades físicas adecuadas y convenientes para la elaboración de las composiciones farmacéuticas orales que se reivindican.
- 60 La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de las composiciones que comprenden la premezcla de orlistat puro. La preparación de la premezcla exige tamizar previamente cada uno de los componentes preferiblemente por malla de 813 micrones; la celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, orlistat puro, lactosa secada por spray, anhídrido silícico coloidal y carboximetil almidón y mezclar en un mezclador adecuado en ambiente con humedad inferior al 40% durante 30 a 60 minutos. Tamizar por malla 813 micrones el estearil fumarato de sodio e incorporar al mezclador junto a los otros componentes. Mezclar durante un mínimo de 5 minutos para obtener la premezcla cuyo comportamiento físico está prácticamente ausente de la untuosidad característica de orlistat puro. Preferentemente, la elaboración de la premezcla se realiza en seco, en ambiente con humedad inferior al 40% y a temperatura inferior a 35°C.
- 65 Finalmente la premezcla se puede conservar en recipiente hermético hasta la elaboración posterior de la respectiva composición farmacéutica.
- Con la composición de la premezcla se pueden elaborar comprimidos o polvo para la suspensión oral.

En el caso de los comprimidos, se comprime la premezcla a granel que comprende orlistat puro en una compresora adecuada para obtener los comprimidos y posteriormente se recubren los comprimidos con una suspensión de recubrimiento con el color de elección.

5 En el caso del polvo para la suspensión oral, la premezcla se adiciona de agentes saborizantes, edulcorantes, previamente tamizado y se dosifica en sobres.

Se ha determinado también que son preferentes las siguientes condiciones:

- 10
- 1) el contenido de orlistat puro es preferentemente inferior al 20% del peso total de la premezcla, siendo de particular preferencia hasta el 12 a 17%;
 - 2) las operaciones se realizan preferentemente a temperatura máxima de 35°C, y muy preferentemente inferior a 30°C;
 - 15 3) la mezcla de componentes se prepara preferentemente en seco. Por cuanto la presencia de agua exigiría secado posterior afectando la estabilidad del principio activo y las características físicas de la premezcla.

El procedimiento para elaborar las composiciones de la presente invención presenta frente a otros conocidos las siguientes ventajas:

- 20
- 1) utiliza orlistat en forma de principio activo puro;
 - 2) resuelve los inconvenientes técnicos que provocan el bajo punto de fusión y la adhesividad de orlistat para elaborar composiciones orales;
 - 3) es más económico que otras alternativas que exigen la transformación previa del principio activo en pellets o su recubrimiento, menor número de etapas y costo;
 - 25 4) no necesita industrialmente equipos e instalaciones especiales para la pelletización, extrusionado o recubrimiento de orlistat;
 - 5) la elaboración de las composiciones farmacéuticas se realiza con equipos e instalaciones simples y existentes en toda la industria farmacéutica;
 - 30 6) todas las operaciones se realizan a temperaturas inferiores al punto de fusión de orlistat evitando su hidrólisis parcial y posible degradación térmica;
 - 7) para el paciente, la composición elaborada a partir de la premezcla que comprende orlistat le ofrece mayor flexibilidad posológica que las cápsulas que comprenden orlistat pellets y fueron diseñadas para una sola dosificación.

35 Resumiendo, con la premezcla mencionada es posible la elaboración de composiciones farmacéuticas de uso oral con flexibilidad posológica conveniente en forma tecnológicamente simple como polvo para suspensión de uso oral monodosis o multidosis, o bien, comprimidos ranurados que comprenden 60 o 120 mg de orlistat puro en su composición. Tales composiciones cumplen con las exigencias de uniformidad de contenido y estabilidad necesarias. La elaboración de cápsulas con la premezcla que comprende orlistat también es factible; pero por la falta de flexibilidad posológica para el paciente, ofrece menor interés.

Los siguientes ejemplos, sin ser limitantes, destacan la forma de llevar a la práctica la presente invención.

45 Ejemplos

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE PREMEZCLA PARA LA ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 60 MG DE ORLISTAT POR UNIDAD

50 ETAPAS:

A) Tamizar por Molino de Tamiz Cónico Quadro Comill Mod 197 S o similar, utilizando malla de 813 micrones los siguientes componentes:

55	Celulosa Microcristalina	375,00 g
	Lauril Sulfato de Sodio	15,00 g
	Orlistat	150,00 g
	Lactosa Monohidrato	407,50 g
	Anhídrido Silícico Coloidal	12,50 g
60	Carboximetil Almidón	25,00 g

Incorporar a un Tamizador Oscilante Erweka AMD motor type 5V1M con accesorio Type FGS y Mezclador Cónico equivalente.

- 65
- B) Mezclar 30 minutos.
 - C) Tamizar bajo idénticas condiciones e incorporar al Mezclador Cónico:

Estearil Fumarato de Sodio (PRUV) 15,00 g
 D) Mezclar durante 5 minutos.
 E) Conservar la mezcla en recipiente hermético.

- 5 - La cantidad mencionada de orlistat (si fuera necesario) debe ajustarse según el título del principio activo.
 - Se obtiene 1 kg de premezcla.
 - La premezcla a granel obtenida (1 kg) es de aplicación indistinta para la elaboración de comprimidos ranurados recubiertos o polvo para suspensión.
 - Permite elaborar aproximadamente 2500 unidades que comprenden cada una de ellas 60 mg de orlistat.

10 **EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS RANURADOS RECUBIERTOS QUE COMPRENDEN 60 MG DE ORLISTAT**

15 **ETAPAS:**

A) Compresión Directa

Se comprimió la mezcla a granel de orlistat y otros componentes preparada según el ejemplo 1) en compresora rotativa de 6 punzones Riva Piccola Modelo B-2 con Autaset HI TECH o similar a un peso teórico de 400 mg.

- 20 - Se obtuvieron comprimidos con las siguientes características:

a) Peso:

- 25 ➤ Peso Promedio: 400 mg (390 – 410 mg)
 ➤ Equipo de medición: Balanza Mettler Toledo AB 204-S con LC P45 Printer

b) Dureza: 15 – 25 Sc

- 30 ➤ Equipo de medición: Durómetro ERWEKA Type TBH 30 MD

c) Friabilidad: menor a 0,5%

- 35 ➤ Equipo de medición: Equipo de Friabilidad Equipos Farmacéuticos

d) Desintegración: menor a 10 minutos en agua a 37°C.

- 40 ➤ Equipo de medición: Equipo Desintegrador AVIC
 ➤ Acondicionar los comprimidos tamizados en recipientes adecuados.

B) Recubrimiento

1) Preparación de la Suspensión de Recubrimiento Color

45 En recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada y provisto de Agitador mecánico Heidolph type RZR 1 o similar, incorporar:

Agua Purificada 330,00 g

50 Comenzar la agitación a una velocidad que asegure formación de vórtice.

Incorporar y agitar en forma continua dentro del vórtice a una velocidad que minimice la flotación de polvo y asegure la dispersión:

55 Lactosa Monohidrato 18,00 g
 Hipromelosa 18,00 g
 Triacetina 4,50 g
 Dióxido de Titanio 4,50 g

60 Mantener la agitación enérgica durante 5 minutos.
 Reducir la velocidad de agitación hasta eliminar vórtice.
 Mantener la agitación hasta dispersión total.
 La suspensión deberá utilizarse dentro de las 24 horas de su preparación.

65 2) Recubrimiento de Núcleos

Proceder a recubrir los núcleos en Paila de recubrimiento Rama Cota modelo NR 18 o similar mediante la utilización de Pistolas Binks 460.

Aplicar la suspensión de recubrimiento color sobre los comprimidos.

Durante toda la operación la temperatura de los núcleos no deberá superar los 35°C.

Acondicionar los comprimidos en recipientes adecuados con bolsa de polietileno.

C) Acondicionamiento:

Emblistar los comprimidos en blíster de:

PVC 250 micrones/PVDC 60 g/m² – Aluminio.

Se obtienen aproximadamente 2500 comprimidos que comprenden cada uno 60 mg de orlistat.

EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DE POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES MONODOSIS QUE COMPRENDEN 60 MG DE ORLISTAT POR UNIDAD

ETAPAS:

1) Preparar de acuerdo al Ejemplo 1 una premezcla a granel de orlistat que comprende los siguientes componentes:

Celulosa Microcristalina	37,00 g
Lauril Sulfato de Sodio	15,00 g
Orlistat	150,00 g
Lactosa Monohidrato	407,50 g
Anhídrido Silícico Coloidal	12,50 g
Carboximetil Almidón	25,00 g
Estearil Fumarato de Sodio	15,00 g

2) Por separado tamizar por Molino de Tamiz Cónico Quadro Comill 197 S, utilizando malla de 813 micrones:

Sacarina Sódica	125,00 g
Alginato Sódico	625,00 g
Esencia de Manzana	75,00 g
Esencia de Lima	81,75 g
Amarillo de Quinolina	2,50 g
Verde S	0,125 g
Manitol Granular	6840,625 g

Incorporar a un Tamizador Oscilante Erweka AMD motor type 5V1M con accesorio Type FGS y Mezclador Cónico o similar ambas mezclas de polvo de etapas 1 y 2.

3) Mezclar durante 20 minutos.

4) Dosificación y Envasamiento de Sobres Monodosis:

En ambiente de humedad y temperatura adecuada se dosifica en máquina dosificadora de sobres Rovema o similar, utilizando el siguiente material:

Folia 83 g/m² + Pe 40 µ cristal (Folia Triple)

Se procede al envasado de acuerdo a las siguientes especificaciones:

- Peso Teórico de llenado:	3500 mg
- Peso individual máximo tolerado:	3675 mg
- Peso individual mínimo tolerado:	3325 mg

Se obtuvieron aproximadamente 2500 unidades en sobres monodosis para suspensión oral que comprende 60 mg de orlistat en cada una.

EJEMPLO 4: PREPARACIÓN DE PREMEZCLA PARA LA ELABORACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 120 GR. DE ORLISTAT POR UNIDAD

- La premezcla fue preparada según Ejemplo 1.
- La cantidad de orlistat fue corregida por título.
- Se obtuvo 1 kg de premezcla.
- La premezcla obtenida es de aplicación indistintamente a la elaboración de comprimidos ranurados recubiertos o polvo para suspensión.
- Se obtienen aproximadamente 1250 unidades con un contenido de 120 mg de orlistat cada una.

EJEMPLO 5: PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS RANURADOS RECUBIERTOS QUE COMPRENDEN 120 MG DE ORLISTAT

ETAPAS:

1) Compresión Directa:

Se comprimió la premezcla de orlistat y otros componentes según Ejemplos 4 y 1, en compresora rotativa de 6 punzones Riva Piccola Modelo B-2 con Autoset HI TECH o similar a un peso teórico de 800 mg. Se obtuvieron comprimidos ranurados con los siguientes parámetros:

a) Peso:

- Peso Promedio: 800 mg (780-820 mg)

Equipo de medición: Balanza Mettler Toledo AB 204-S con LC P4 Printer

b) Dureza: 22-28 Sc

Equipo de medición: Durómetro ERWEKA Type TBH 30 MD

c) Friabilidad: menor a 0,5%

Equipo de medición: Equipo de Friabilidad Equipos Farmacéuticos

d) Desintegración: menor a 10 minutos en agua a 37°C.

Equipo de medición: Equipo Desintegrador AVIC.

Los comprimidos tamizados se acondicionaron en recipientes adecuados con bolsa de polietileno.

2) Preparación de la suspensión de recubrimiento color:

Se incorporó en recipientes de acero inoxidable de capacidad adecuada y provistos de Agitador mecánico Heidolph type RZR 1 o similar:

Agua Purificada	330,00 g
-----------------	----------

Bajo agitación a una velocidad que asegure formación de vórtice para disminuir la flotación del polvo y asegurar su dispersión homogénea se incorporó:

Lactosa Monohidrato	18,00 g
Hipromelosa	18,00 g
Triacetina	4,50 g
Dióxido de Titanio	4,50 g

La agitación enérgica se mantuvo durante 5 minutos. Posteriormente se redujo la agitación y se mantuvo hasta dispersión total. La suspensión de recubrimiento fue utilizada dentro de las 24 horas de su preparación.

3) Recubrimiento de los comprimidos obtenidos:

El recubrimiento se realizó en paila de recubrimiento (Rama Cota modelo NR 18) mediante Pistola Binks 460. Los comprimidos a recubrir se prepararon y se mantuvieron a temperatura inferior a 35°C.

4) Los comprimidos recubiertos elaborados fueron emblistados en folia PVC 250 micrones/PVDC 60 g/m² Aluminio.

Se obtuvieron aproximadamente 1250 comprimidos ranurados con un peso promedio de 800 mg y un contenido de

120 mg de orlistat.

EVALUACIÓN PERFIL DE DISOLUCIÓN

5 Se determinaron los perfiles de disolución entre los comprimidos ranurados obtenidos de 120 mg de orlistat (E-007) y un lote de cápsulas tomado como referencia (Xenical cápsulas Lote M1255 – Vto. 08/2008). Las determinaciones se realizaron según guía “Dissolution Methods for Drug Products” – FDA.

Materiales y Métodos:

10 Aparato: 2 (paletas, USP); 75 rpm
 Medio Buffer pH = 6,0; 900 ml
 Tiempos de muestreo: 10, 20, 30, 45 y 60 minutos
 Volumen de muestra: 10 ml (sin reposición de medio)
 15 Cuantificación: HPLC

Resultados:

Orlistat 120 mg CoR E-007

Tiempo (minutos)	% disuelto	CV%
10	61	2,3
20	77	2,0
30	84	1,9
45	90	1,6
25 60	93	1,3

Xenical Cps L-M1255

Tiempo (minutos)	% disuelto	CV%
10	48	7,1
30 20	72	2,8
30	82	1,9
45	90	1,8
60	94	1,9

35 **EJEMPLO 6: PREPARACIÓN DE POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES MONODOSIS QUE COMPRENDEN 120 MG DE ORLISTAT POR UNIDAD**

ETAPAS:

40 1) Se preparó 8.750 kg de mezcla de orlistat y otros componentes según el Ejemplo 3 con un contenido de 150 g de orlistat.

2) Dosificación y Envasamiento en sobres monodosis: En ambientes con temperatura y humedad controladas se procedió a dosificar en Máquina dosificadora de sobres (Rovema) utilizando el siguiente material:

45 Folia 86 g/m² + Pe 40 µ cristal (Folia Triple)

EJEMPLO 7:

50 **PREPARACIÓN DE POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES BICOMPARTIMENTADOS**

Fueron preparados en forma similar a lo indicado en los Ejemplos 3 y 6 con un contenido total de 60 y 120 mg de orlistat cada uno.

55 En ambos casos la mezcla de polvos obtenida fue dosificada y envasada en sobres bicompartmentados de igual material al indicado en cada ejemplo. Los sobres bicompartmentados obtenidos ofrecen respectivamente a elección la posibilidad de ingerir por dosis: 60 o 30 mg, o bien 120 o 60 mg de orlistat.

EJEMPLO 8:

60 Procedimiento de acuerdo a los ejemplos 3 y 6 en el cual se reemplazan los agentes saborizantes mencionados en cada caso y cada sobre de monodosis comprende 39,92 mg de sucralosa, 50mg de esencia de frutilla, 37,5 mg de esencia de menta piperita y 15 mg de aroma enmascarador.

EJEMPLO 9:

5 Procedimiento de acuerdo a los ejemplos 3 y 6 en el cual se reemplazan los agentes saborizantes mencionados en cada caso y cada sobre de monodosis comprende 93,0 mg de esencia de chocolate; 199 mg de esencia de crema, y 307,8 mg de cacao. .

EJEMPLO 10: PREPARACIÓN DE POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL MULTIDOSIS

10 35 g de mezcla de polvo preparado según Ejemplo 6 y con un contenido equivalente a 600 mg de orlistat fueron envasados en frasco de polipropileno de 300 ml de capacidad. Su reconstitución posterior con 250 ml de agua y conservación a baja temperatura demostró tener adecuada estabilidad farmacéutica y conveniente flexibilidad posológica. Por cuanto cada 12,5 ml comprenden el equivalente a 30 mg de orlistat.

15 **ENSAYOS**

20 Se llevó a cabo un estudio con 55 pacientes de ambos sexos que previamente habían estado en tratamiento con orlistat pellets en cápsulas durante un tiempo promedio de 8 meses. Los pacientes fueron tratados a posteriori y según los casos con dosis de 120 y 240 mg/día con orlistat puro comprimidos. Los resultados indicaron que el 63% de los pacientes tuvieron igual tolerabilidad que en el tratamiento con orlistat cápsulas, pero el 37% demostró mejor tolerabilidad con orlistat comprimidos. Además el 63% de los pacientes prefirió los comprimidos a las cápsulas.

25 Los principios, las modalidades preferidas y los modos de operación de la presente invención se han descrito en la memoria descriptiva presente. Sin embargo, no se considera que la invención que pretende protegerse aquí esté limitada a las formas particulares descritas, debido a que han de considerarse como ilustrativas en vez de restrictivas. Pueden realizarse variaciones y cambios por los expertos en la materia sin apartarse del espíritu de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica con actividad antiobesidad de acción periférica, caracterizada por que comprende una premezcla de baja adhesividad formada por:

- 5 orlistat en forma de un principio activo puro, no peletizado, en el que el contenido de orlistat en la premezcla es inferior al 20% del peso total de la masa;
- una sustancia diluyente seleccionada de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa modificada, carboximetilcelulosa reticulada, carboximetilcelulosa calcica, crospovidona, hidroximetil celulosa, hidroxipropilcelulosa y co-procesado de celulosa microcristalina;
- 10 una sustancia para mejorar el flujo de la mezcla de polvos seleccionada de entre el grupo, que comprende lactosa, lactosa monohidrato y co-procesados de lactosa;
- una sustancia tensioactiva seleccionada de entre el grupo que comprende laurilsulfato de sodio y docusato de sodio;
- 15 una sustancia para favorecer el mezclado de los componentes de la premezcla seleccionada de entre el grupo que comprende anhídrido silícico coloidal y sílice coloidal hidrofóbica;
- una sustancia lubricante seleccionada de entre el grupo que comprende estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc y ácido esteárico;
- 20 una sustancia para facilitar la disgregación y dispersión de los componentes de la composición farmacéutica final en presencia de agua seleccionada de entre el grupo que comprende carboximetil almidón, almidón y almidón modificado;

componentes que confieren a la premezcla propiedades físicas adecuadas para la elaboración simple de composiciones farmacéuticas de uso oral, por incorporación a la misma de agentes espesantes, saborizantes y colorantes.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que proporciona flexibilidad posológica en la forma de comprimidos ranurados o polvo para suspensión.

30 3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende:

- orlistat en forma de principio activo;
- celulosa microcristalina;
- 35 lactosa monohidrato;
- laurilsulfato de sodio;
- anhídrido silícico coloidal;
- carboximetil almidón; y
- estearil fumarato de sodio.

40 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada por que la premezcla además de orlistat en la forma de principio activo puro además comprende:

- entre aproximadamente 27 y 47 % en peso sobre el total de la premezcla de celulosa microcristalina;
- entre aproximadamente 30 y 50 % en peso sobre el total de la premezcla de lactosa monohidrato;
- 45 – entre aproximadamente 0,5 y 3 % en peso sobre el total de la premezcla de laurilsulfato de sodio;
- entre aproximadamente 0,5 y 3 % en peso sobre el total de la premezcla de anhídrido silícico coloidal;
- entre aproximadamente 1 y 4 % en peso sobre el total de la premezcla de carboximetil almidón;
- entre aproximadamente 0,5 y 3 % sobre el total de la premezcla de estearil fumarato de sodio;

preferentemente

- 50 – aproximadamente 37,5 % en peso sobre el total de la premezcla de celulosa microcristalina;
- aproximadamente 40,75 % en peso sobre el total de la premezcla de lactosa monohidrato;
- aproximadamente 1,5 % en peso sobre el total de la premezcla de laurilsulfato de sodio;
- aproximadamente 1,25 % en peso sobre el total de la premezcla de anhídrido silícico coloidal;
- aproximadamente 2,5 % en peso sobre el total de la premezcla de carboximetil almidón; y
- 55 – aproximadamente 1,5 % sobre el total de la premezcla de estearil fumarato de sodio.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además de la premezcla, un agente espesante y de suspensión seleccionado de entre alginato de sodio, goma xantán, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, goma guar, metilcelulosa, derivados de celulosa manitol como diluyente, agentes saborizantes seleccionados entre sacarina, ciclamato, acesulfamato, sucralosa, debitter, taumatina, sorbitol, lactitol, esencia de manzana, esencia de lima, esencia de limón, ácido cítrico, esencia de chocolate y crema; y agentes colorantes seleccionados de entre amarillo de quinoleina, verdes, azul brillante y rojo allura.

65

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el contenido de orlistat en la premezcla está comprendido entre 12 y 17% del peso total de la masa.
- 5 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que se encuentra en la forma de comprimidos ranurados que comprenden 120 mg de orlistat, comprendiendo cada fracción 60 mg de orlistat, o que comprenden 60 mg de orlistat, comprendiendo cada fracción 30 mg de orlistat.
- 10 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que se encuentra en la forma de comprimidos birranurados que comprenden 120 mg de orlistat, comprendiendo cada fracción 40 mg de orlistat, o que comprenden 60 mg de orlistat, comprendiendo cada fracción 20 mg de orlistat.
- 15 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que se encuentra en forma de polvo para la preparación extemporánea por dispersión en agua, y en donde la composición comprende 60 mg de orlistat por unidad posológica o comprende 120 mg de orlistat por unidad posológica.
- 20 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que la composición en polvo para suspensión es envasada en sobres de aluminio-aluminio bicompartimentados y ofrece mayor flexibilidad posológica.
- 25 11. Composición farmacéutica multidosis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que se encuentra en forma de polvo para la preparación por dispersión en agua de una suspensión que comprende un múltiplo de unidades posológicas que contienen 60 mg de orlistat.
- 30 12. Procedimiento para la preparación de una composición de premezcla útil en la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que comprende:
- tamizar por malla 813 micrones e incorporar a un mezclador adecuado: celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, orlistat, lactosa secada por spray, anhídrido silícico coloidal y carboximetil almidón,
 - mezclar durante un mínimo de 30 minutos,
 - 30 - tamizar por malla 813 micrones el estearil fumarato de sodio e incorporar al mezclador junto a los otros componentes,
 - mezclar durante un mínimo de 5 minutos;
- 35 para obtener la premezcla cuyo comportamiento físico está prácticamente ausente de la untuosidad característica de orlistat puro.
- 40 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la elaboración de la premezcla se realiza en seco, en ambiente con humedad relativa a un nivel inferior al 40% y a temperatura inferior a 35°C.
- 45 14. Procedimiento para la preparación de comprimidos ranurados recubiertos, caracterizado por que se realiza una compresión directa a la premezcla obtenida por el procedimiento según las reivindicaciones 12 y 13; y posteriormente, se recubren los comprimidos obtenidos.
15. Procedimiento para la preparación de una composición en forma de polvo para uso oral, caracterizado por que se incorporan agentes saborizantes, espesantes, colorantes y esencias a una premezcla obtenida por el procedimiento según las reivindicaciones 12 y 13; se dosifica y se envasa en ambiente con humedad relativa a un nivel inferior al 40% y a temperatura inferior a 35°C.