

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 405**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2007 PCT/US2007/015168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08005353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07796595 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2034969**

54 Título: **Formulaciones de comprimidos de liberación inmediata de una antagonista del receptor de trombina**

30 Prioridad:

30.06.2006 US 817821 P

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

13.06.2017

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**GUPTA, RAJAN;
CHAWDRY, SULIMAN y
DUGGIRALA, SRINIVAS, S.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 616 405 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

Formulaciones de comprimidos de liberación inmediata de una antagonista del receptor de trombina

5 Campo de la invención

La invención se refiere a formulaciones de comprimidos de liberación inmediata para administración de dosis de carga y mantenimiento de un antagonista del receptor de trombina tal como se define en las reivindicaciones.

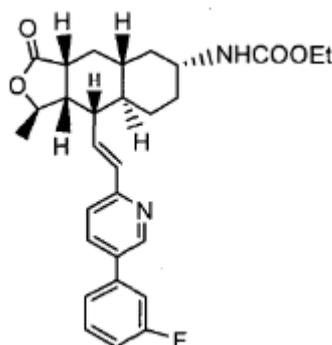
10 Antecedentes

Se sabe que la trombina tiene diferentes actividades en diferentes tipos de células, y se sabe que los receptores de trombina están presentes en tipos de células tales como plaquetas humanas, células de la musculatura vascular lisa, células endoteliales y fibroblastos. Es por tanto posible que los antagonistas del receptor de la trombina, también conocidos como antagonistas del receptor activado por proteasa (PAR) sean de utilidad en el tratamiento de trastornos tromboticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como otros trastornos en los que la trombina y su receptor desempeñan un papel patológico.

Se ha sugerido en la bibliografía que los antagonistas del receptor de la trombina serían potencialmente útiles en el tratamiento de varias enfermedades o dolencias cardiovasculares, entre las que se incluyen, por ejemplo, trombosis, reestenosis vascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, cardiopatía, síndrome de coagulación intravascular diseminada, hipertensión (Suzuki, Shuichi, solicitudes internacionales PCT WO 0288092/2002, WO 0285850/2002 y WO 0285855/2002. arritmia, inflamación, angina, ictus, aterosclerosis, dolencias isquémicas (Zhang, Flan-cheng, solicitudes internacionales PCT WO 0100659/2001, WO 0100657/2001 y WO 0100656/2001.

La solicitud estadounidense n.º 10/412,982 divulga un compuesto antagonista del receptor de la trombina específico identificado como Ejemplo 2, identificado en el presente documento como COMPUESTO 1. El COMPUESTO 1 tiene la siguiente estructura:

30

**COMPUESTO 1.**

35 El COMPUESTO 1 tiene buena actividad (potencia) antagonista y selectividad del receptor de la trombina, y actualmente Schering Corp. desarrolla la sal de bisulfato del COMPUESTO 1. Una forma cristalina de la sal de bisulfato del COMPUESTO 1 se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 7.235.567.

40 El uso de un pequeño subconjunto de antagonistas del receptor de la trombina para tratar varias dolencias y enfermedades se divulga en la publicación estadounidense n.º 04/0192753. La prevención de las complicaciones asociadas con la cirugía de derivación coronaria mediante la administración de un antagonista del receptor de la trombina se enseña en la solicitud estadounidense n.º 11/613.450. Antagonistas del receptor de la trombina sustituidos se divulgan en las patentes de Estados Unidos con números 6.063.847; 6.326.380; y 6.645.987 y en las publicaciones estadounidenses con números 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736; y 03/0216437.

45 Sería beneficioso proporcionar un conjunto de formulaciones de liberación inmediata de antagonista del receptor de la trombina con características de disolución aceptables, incluidas dichas formulaciones del COMPUESTO 1. La invención busca proporcionar estos y otros beneficios, que serán evidentes a medida que la descripción avanza.

50 Sumario de la invención

La presente invención se dirige a una formulación farmacéutica sólida para administración oral que comprende COMPUESTO 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un disgregante, en el que la cantidad de

COMPUESTO 1 es de 2,5 mg y el peso total de la formulación es de 100 mg y en el que la relación entre el disgregante y el COMPUESTO 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo está comprendida entre 0,6 y 12 en base de peso/peso, en el que el peso el COMPUESTO 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo está entre 0,5 mg y 10 mg y el peso total de la formulación está entre 100 mg y 400 mg.

5 En algunas realizaciones, la formulación es un comprimido.

En algunas realizaciones, el peso del entre el disgregante y el COMPUESTO 1 es de 0,75 a 1,0. En algunas realizaciones, la relación es 0,9. En algunas realizaciones, la relación es 2,4.

10 En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 2,5 mg y el peso total de la formulación es de aproximadamente 100 mg.

15 En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es una sal de bisulfato.

En algunas realizaciones, la formulación da como resultado una disolución de al menos un 80 % en 30 minutos. En algunas realizaciones, la formulación da como resultado una disolución de al menos un 85 % en 30 minutos.

20 En algunas realizaciones, el disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón, glicolato sódico de almidón, crospovidona y celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, El disgregante es croscarmelosa sódica.

25 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos un diluyente, al menos un aglutinante y al menos un lubricante. En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, azúcar compresible, almidón, y sulfato de calcio. En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.

30 En algunas realizaciones, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en povidona, goma arábiga, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones de azúcar, tales como sacarosa y sorbitol, y etilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es povidona.

35 En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

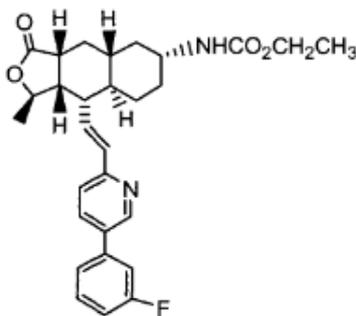
En algunas realizaciones, la formulación comprende 2,5 mg de Compuesto 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un 5 por ciento en peso de un disgregante. En algunas realizaciones, el peso total de dicha formulación es 100 mg.

40 En algunas realizaciones, la formulación comprende:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Bisulfato del COMPUESTO 1	2,5
Lactosa monohidrato,	68
Celulosa microcristalina	20
Croscarmelosa sódica	6
Povidona	3
Estearato de magnesio	0,5.

45 En algunas realizaciones, la invención se dirige a métodos para tratar el síndrome coronario agudo o la enfermedad arterial periférica, o el tratamiento de un paciente que necesita la prevención secundaria mediante la administración por vía oral a un paciente que necesita dicho tratamiento con la formulación farmacéutica.

50 En algunas realizaciones, la invención se dirige a una formulación de comprimido de liberación inmediata de un antagonista del receptor de la trombina que da como resultado una disolución de al menos un 80 % al cabo de 30 minutos, en el que dicho antagonista del receptor de la trombina es:



1.

Se obtendrá una mayor comprensión de la invención a partir de los siguientes dibujos, descripción y reivindicaciones.

5 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una gráfica del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 vs tiempo para formulaciones de comprimidos de varios API.

La FIG. 2 es una gráfica del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 después de 30 minutos para diferentes prototipos de formulaciones de comprimido.

La FIG. 3 es una gráfica del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 vs tiempo de prototipos de formulaciones de comprimido que tienen una proporción controlada entre disgregante y API.

La FIG. 4 es una gráfica del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 vs tiempo de prototipos de formulaciones de comprimido que tienen una concentración controlada de disgregante.

15 Descripción detallada

Schering Corp. está desarrollando un antagonista del receptor de la trombina para su uso en varias aplicaciones cardiovasculares, incluido el síndrome coronario agudo y la prevención de eventos coronarios tardíos posteriores a los eventos coronarios iniciales ("prevención secundaria"). El principio activo farmacéutico ("API"), COMPUESTO 1 se ha evaluado en ensayos clínicos en fase II. Los regímenes de tratamiento considerados para la comercialización incluyen dosis de carga potenciales de 10, 20 y 40 mg y dosis de mantenimiento de 0,5, 1, 2,5 y 5 mg, en formulaciones sólidas de comprimidos de liberación inmediata para la administración oral. Las formulaciones de liberación inmediata son deseables por que garantizan una administración rápida del antagonista del receptor de la trombina al paciente. Cuando un paciente que acaba de experimentar un evento coronario agudo (por ejemplo, un ictus), y que está en grave riesgo de consecuencias cardiovasculares inminentes adicionales (por ejemplo, isquemia coronaria), la administración rápida de una dosis de carga del antagonista del receptor de la trombina puede ser crucial. Se cree que el riesgo de dichas consecuencias cardiovasculares se puede mitigar mediante la administración rápida a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de la trombina, y que esto se puede conseguir mediante una formulación de liberación inmediata de características farmacéuticas aceptables. Basándose en los datos clínicos, parece que una dosis de carga de 20 o 40 mg conseguirá de forma segura alcanzar niveles terapéuticamente eficaces en sangre del COMPUESTO 1 en un paciente en el marco temporal deseado. Así, El desarrollo de formulaciones de características farmacéuticas adecuadas es un paso necesario en la comercialización de este antagonista del receptor de la trombina.

Durante la preparación de los ensayos clínicos en fase II (y antes de la satisfacción obtenida tras analizar los resultados de dichos ensayos clínicos que indican que serían adecuadas diferentes dosis de carga y de mantenimiento), se prepararon varias formulaciones de liberación inmediata. La selección de la fórmula se basó en los resultados de disolución obtenidos en estudio de cribado de formulaciones para respaldar los ensayos de uniformidad del contenido de la formulación/ensayo, compatibilidad principio activo/excipiente, y datos a plazo más largo para los ensayos clínicos de cribado de estabilidad. Los procesos de fabricación de estas formulaciones implican las etapas de granulación por vía húmeda, secado, mezclado, y compresión, seguido por una operación opcional de revestimiento de película. La Tabla 1 muestra las formulaciones de comprimido de bisulfato de COMPUESTO 1 a dosis de 0,5, 1, 2,5, 10 y 20 mg.

45

Tabla 1.

Ingrediente	Función	mg teóricos/comprimido						
		Comprimido 0,5 mg	Comprimido 1 mg	Comprimido 2,5 mg*	Comprimido 10 mg	Comprimido 20 mg	Comprimido o 10 mg	Comprimido 10 mg
Formulación n.º →		1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G
Compuesto D1 bisulfato	P. activo	0,5	1,0	2,5	10,0	20,0	10,0	10,0
Lactosa monohidrato (polvo muy fino)	Diluyente	70	69,5	68,0	272,0	262,0	60,5	131,0
Celulosa microcristalina	Diluyente	20,0	20,0	20,0	80,0	80,0	20,0	40,0
Croscarmelosa sódica	Disgregante	6,0	6,0	6,0	24,0	24,0	6,0	12,0
Povidona K-30,	Aglutinante	3,0	3,0	3,0	12,0	12,0	3,0	6,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	0,5	0,5	2,0	2,0	0,5	1,0
Agua purificada	Disolvente	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a
Peso teórico total del núcleo del comprimido		100,0	100,0	100,0	400,0	400,0	100,0	200,0
Sistema de revestimiento Opadry	Agente de revestimiento	Ver la nota al pie b.						

a: Se evapora durante los procesos de secado y revestimiento.
b: El revestimiento es opcional, pero se puede usar por motivos cosméticos. El nivel de revestimiento esperador está entre 2,5 - 10 %, preferentemente entre 3 - 6 %. Se aplica a todas las formulaciones del presente documento
*: Formulación inventiva.

5 Estos comprimidos prototipo se analizaron para determinar los atributos de calidad habituales en farmacia, incluidos la disolución (usando un aparato de disolución tipo cesta provisto de un espectrofotómetro ultravioleta adecuado, con agitación de 50 rpm y un ensayo de disolución en medio ácido que contiene HCl 0,05 N).

10 En los ensayos clínicos de fase III previstos para la evaluación del COMPUESTO 1 en el tratamiento del síndrome coronario agudo y la prevención secundaria, la dosis de 2,5 mg de la Formulación 1C está previsto para su administración como dosis de mantenimiento.

15 "Síndrome coronario agudo" incluye cualquier grupo de síntomas clínicos compatible con la isquemia aguda del miocardio. La isquemia aguda del miocardio es un dolor torácico debido a un suministro insuficiente de sangre al músculo cardíaco que resulta de una enfermedad de las arterias coronarias (también denominada cardiopatía de coronarias). El síndrome coronario agudo cubre, por tanto, toda la gama de dolencias clínicas, desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio sin onda Q y el infarto de miocardio con onda Q. Los síntomas pueden incluir dolor torácico, dificultades respiratorias, náuseas, vómito, diaforesis (sudoración), palpitaciones, ansiedad o sensación de muerte inminente y la sensación de estar muy enfermo.

20 "Prevención secundaria" se refiere al tratamiento de pacientes que ya han sufrido un importante evento cardiovascular, tal como infarto de miocardio o ictus, para prevenir otro evento cardiovascular o cerebrovascular potencialmente más grave, tal vez mortal.

25 Otra dolencia cardiovascular para la que pueden ser de utilidad los antagonistas del receptor de la trombina es la enfermedad arterial periférica ("PAD"), también conocida como enfermedad vascular periférica ("PVD"), que se produce cuando se acumulan el colesterol y el tejido cicatrizado, formando placas en el interior de las arterias que estrechan y obstruyen las arterias. Las arterias obstruidas producen una disminución del flujo sanguíneo en las piernas, que puede causar dolor al caminar, y finalmente gangrena y amputación.

30 Una característica farmacéutica que siempre es importante en las formulaciones administradas por vía oral es la velocidad de disolución. Formulación de liberación inmediata típica especificaciones exigen que no menos del 75-80 % del principio activo se disuelva en un período de 30 minutos. En algunas formulaciones similares a las citadas en la Tabla 1, se detectó una reducción no deseada en las velocidades de disolución, con respecto a algunos comprimidos formulados tras haber sido sometidos a evaluación de la estabilidad. En particular, se indicó un cambio significativo en los perfiles de velocidad de disolución entre los lotes de 10 mg iniciales y de estabilidad de 1 mes (formulados como peso de formulación total de 100 mg).

40 Un parámetro que puede afectar la velocidad de disolución del principio activo en una forma farmacéutica sólida es la carga API (es decir, la relación en peso del API respecto al núcleo del comprimido total). Para determinar si la carga API era un factor en la disminución de la disolución mostrada por alguno de los comprimidos de COMPUESTO 1, se prepararon varias formulaciones del API, y a continuación se midieron las disoluciones tanto en lotes recientes como aquellos mantenidos en diferentes condiciones de estabilidad. Los resultados se muestran en las Figs. 1 y 2. Los datos de disolución sugieren que, en condiciones de temperatura/humedad elevadas, la carga de API debería ser inferior al 10 % para cumplir con el criterio de disolución del 80 %. Se descubrió que una carga máxima del 8 % cumpliría este

criterio, y los datos sugieren que sería posible superar el 8 % sin fracasar en el criterio de disolución del 80 %, si es necesario. Se concluyó que, con una investigación adicional de los excipientes y sus niveles, se podría diseñar una carga de API mayor de un 10 %, quizás de aproximadamente un 12 %, en un comprimido, que demostraría características de disolución satisfactorias.

Después de analizar los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos en fase II, se determinó que una dosis de carga del COMPUESTO 1 sería adecuada, y que esta dosis de carga estaría comprendida en el intervalo de 20 a 40 mg. Está prevista una dosis de carga de 40 mg para los ensayos clínicos en fase III. La cuestión a la que se enfrentan los formuladores es qué tamaño de comprimido se requiere, especialmente para la formulación de 40 mg. Para comprimidos de dosis más altas, son deseables cargas API mayores para conseguir un tamaño de comprimido razonable, evitar problemas de uniformidad de contenido, y controlar el coste de las mercancías vendidas. Así, para la formulación de 40 mg, se deseaba una comprensión adicional de las características de disolución del COMPUESTO 1.

Los datos de disolución también sugieren que la carga del API no es el único factor en la ralentización observada de la disolución. Se teorizó que la ralentización de la disolución estaba relacionada con la relación entre el disgregante, el API y la humedad. Por tanto, la velocidad de disolución se puede controlar ajustando la relación entre disgregante y API en la formulación.

Para la evaluación inicial de los efectos de la relación entre disgregante y API y el contenido de humedad, se desarrollaron inicialmente tres comprimidos prototipo de formulación preliminares. Cada comprimido contenía 40 mg de bisulfato de COMPUESTO 1, y los comprimidos pesaban un total de 400, 600, y 800 mg, respectivamente. Cada uno de los prototipos contenía porcentajes idénticos de los siguientes excipientes inactivos: Celulosa Microcristalina como diluyente (20 %), Croscarmelosa sódica como disgregante (6 %), Povidona como aglutinante (3 %), y Estearato de magnesio como lubricante (0,5 %). La cantidad de lactosa monohidrato como diluyente se varió en cada formulación, basándose en el peso total del comprimido y la suma total de las cantidades individuales de los excipientes anteriormente relacionados. La Tabla 2 presenta estas tres formulaciones prototipo.

Tabla 2.

Ingrediente	Función	Concentración (mg/comprimido)		
		2A	2B	2C
Formulación n.º →		2A	2B	2C
Bisulfato del COMPUESTO 1	API	40	40	40
Lactosa monohidrato,	Diluyente	242	383	524
Celulosa microcristalina	Diluyente	80	120	160
Croscarmelosa sódica	Disgregante	24	36	48
Povidona	Agglutinante	12	18	24
Estearato de magnesio	Lubricante	2	3	4
Total		400	600	800
Disgregante/API		0,6:1	0,9:1	1,2:1
Carga API (API/Total)		0,1	067	05

Estos comprimidos prototipo se analizaron para determinar los atributos de calidad habituales en farmacia, incluidos la disolución (usando un aparato de disolución de paleta Distek 2100/5100 provisto de un espectrofotómetro ultravioleta adecuado, con agitación de 50 rpm y un ensayo de disolución en medio ácido que contiene HCl 0,01 N).

Además, también se almacenaron muestras de comprimidos en condiciones de estrés (es decir, 40°C de temperatura y humedad relativa del 75 %) y se sometieron a ensayo para determinar la disolución. Los resultados de los análisis de velocidad de disolución de muestras tanto patrón como tensionadas de cada una de las tres formulaciones prototipo iniciales se muestran en la Fig. 3. Se observa que parte de los datos de disolución asociados con los puntos temporales posteriores muestran valores mayores que el valor teórico del 100 %. Esto se atribuye a la variabilidad tanto en el proceso de fabricación como en la metodología de las pruebas de disolución. Como referencia, la mayoría de artículos farmacéuticos de liberación inmediata tienen intervalos en la especificación de ensayo comercial de 95-105 % del valor nominal indicado.

El examen de los datos de disolución conduce a las siguientes observaciones. Los comprimidos de 400 mg (1A) mostraron una disminución significativa en la disolución tras su exposición a condiciones de temperatura y humedad aceleradas, es decir, tras captación de mayores cantidades de humedad. Aproximadamente un 68 % del API se hubo disuelto a los 30 minutos para la formulación de 400 mg tensionada, en comparación con >95 % para el resto de las muestras. La formulación tensionada de 400 mg es la única que fracasó en el cumplimiento de la norma de disolución del 75-80 % en un plazo de 30 minutos. Las observaciones visuales de las muestras de ensayo de 40/400 mg

tensionadas revelaron una disgregación inadecuada de los gránulos del comprimido en partículas de API primarias y excipiente. Además, se descubrió que una capa de tipo gel se produce sobre la superficie de los gránulos del comprimido, que se supone que está relacionada con la absorción de humedad. Basándose en estas observaciones, la hipótesis de que la combinación de la relación entre disgregante y API y el contenido de humedad de los comprimidos afectan a las velocidades de disolución en estas formulaciones del COMPUESTO 1 quedó respaldada adicionalmente.

Para someter a ensayo esta hipótesis, se diseñó una serie de experimentos que involucran controles tanto positivos como negativos. Se formularon tres comprimidos prototipo adicionales de la siguiente forma:

- Comprimidos de 400 mg que contenían disgregante en un nivel del 10 %, con una relación entre disgregante y API de 1:1. Este prototipo sirve como control positivo, es decir, para evaluar si la velocidad de disolución de una muestra previamente "fracasada" se podría aumentar mejorando la relación entre disgregante y API, manteniéndose el resto de los factores inalterados.
- Comprimidos de 500 mg que contenían disgregante en un nivel nominal del 6 %, con una relación entre disgregante y API de 0,75.
- Comprimidos de 800 mg que contenían disgregante en un nivel del 3 %, para proporcionar una relación entre disgregante y API de 0,6. Este prototipo sirve como control negativo, es decir, para evaluar si la velocidad de disolución de una muestra previamente "correcta" se podría aumentar mejorando la relación entre disgregante y API.

La Tabla 3 muestra estas tres formulaciones adicionales del prototipo como 3A, 3B y 3C.

Tabla 3.

Ingrediente	Función	Concentración (mg/comprimido)		
		Formulación n.º →	3A	3B
Bisulfato del COMPUESTO 1	API	40	40	40
Lactosa monohidrato,	Diluyente	234	588	588
Celulosa microcristalina	Diluyente	72	160	160
Croscarmelosa sódica	Disgregante	40	24	24
Povidona	Aglutinante	12	24	24
Estearato de magnesio	Lubricante	2	4	4
Agua	Disolvente	^a	^a	^a
Total		400	800	800
Disgregante/API		1:1	0,75:1	0,6:1
Carga API (API/Total)		10	08	0,05
a: Se evapora durante el proceso de fabricación				

Estos prototipos adicionales también se almacenaron bajo condiciones normales y aceleradas, como se ha indicado anteriormente. Los perfiles de disolución de los tres prototipos se muestran en la Fig. 4. Los datos muestran que la velocidad de disolución de los comprimidos 40/400 mg tensionados mejoraron significativamente aumentando la relación entre disgregante y API hasta 1:1 (comparación de las Fig. 3 y 4). Por el contrario, al disminuir la relación entre disgregante y API de los comprimidos 40/800 mg estresados, la velocidad de disolución quedó significativamente retrasada. Estos datos sugieren que la manipulación del contenido de humedad de los comprimidos y de la relación entre disgregante y API en la formulación tiene una influencia sobre las velocidades de disolución de los comprimidos.

Basándose en los resultados de los estudios anteriormente descritos se concluyó que, para la formulación de dosis de 40 mg, se garantizaba un umbral de relación entre disgregante y API para minimizar la disminución en la disolución mediada por humedad en la disolución, en condiciones de almacenamiento de productos habituales en farmacia. Tal como se muestra en la Fig. 4, las formulaciones de 400 y 500 mg (3A y 3B, respectivamente) tienen perfiles de disolución suficientemente sólidos, mostrando disoluciones mayores del 95 % y 90 % después de 30 minutos, respectivamente. Basándose en los anterior, y con un deseo de conseguir propiedades de disolución superiores en un comprimido de tamaño razonable, se seleccionó un comprimido con un peso de 600 mg (Formulación 2B del a Tabla 2) como formulación de dosis de 40 mg para su administración en ensayos clínicos de fase III previstos para la evaluación del COMPUESTO 1 en el tratamiento del síndrome coronario agudo y la prevención secundaria.

Una gama de formulaciones está comprendida en el alcance de la presente invención. La dosis de mantenimiento del COMPUESTO 1 se puede variar en un intervalo de 0,5 a 10 mg, preferentemente de 1 a 2,5 mg. Las cantidades de

excipientes individuales en la formulación se pueden ajustar en intervalos aceptables, como saben los expertos en la materia.

Estos comprimidos se fabrican mediante un proceso que implica la granulación por vía húmeda con alta cizalla con una solución acuosa de povidona, secado de la granulación hasta un contenido de humedad final del 0,5-2,0 % en un procesador de lecho fluidizado, combinar el lubricante citado en una mezcladora de tambor o equivalente, y compresión en una prensa para comprimidos giratoria para formar los comprimidos del peso deseado.

A modo de ejemplo, el proceso de fabricación de la formulación de 1 mg (1B) es el siguiente:

1. Disolver la povidona en agua purificada. Mezclar hasta obtener una disolución transparente.
2. Pase el bisulfato del COMPUESTO 1, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y la croscarmelosa sódica a través de criba(s) del tamaño adecuado
3. Introducir los ingredientes cribados de la Etapa 2 en un granulador adecuadamente dimensionado y mezclar.
4. Pulverizar la solución de povidona de la Etapa 1 sobre la mezcla. Se puede añadir más agua para conseguir una granulación satisfactoria. Mezclar la granulación húmeda en el granulador.
5. Hacer pasar la granulación por un tamiz en un procesador de lecho fluidizado adecuadamente dimensionado.
6. Secar la granulación hasta conseguir una pérdida durante el secado adecuada.
7. Hacer pasar la granulación seca por un tamiz en una mezcladora de tambor adecuadamente dimensionada.
8. Hacer pasar el estearato de magnesio a través de un tamiz en una criba adecuadamente dimensionada hacia la mezcladora de la etapa 7 y combinar.
9. Comprimir los comprimidos de la Etapa 9 en un revestidor de cesta adecuadamente dimensionado.
10. Preparar una suspensión de Opadry II en agua purificada.
11. Revestir los comprimidos usando la suspensión de la Etapa 11.

Los diluyentes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes específicamente citados anteriormente no son de aplicación exclusiva para proporcionar características farmacéuticas aceptables a las formulaciones del COMPUESTO 1, y otros equivalentes funcionales pueden sustituir a los indicados. Los diluyentes preferidos comprenden lactosa, incluidos lactosa monohidrato (polvo muy fino), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102), manitol, sorbitol, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, azúcar compresible, almidón, y sulfato de calcio. La lactosa monohidratada procede de fuentes de bovino y se puede obtener de Foremost Farms. Los aglutinantes preferidos comprenden povidona (por ejemplo, PVP K-30), goma arábiga, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones de azúcar, tales como sacarosa y sorbitol, y etilcelulosa. Los agentes adicionales tales como diluyentes, abrillantadores, agentes colorantes, y similares, conocidos de un formulador experto se pueden combinar con los ingredientes indicados anteriormente. Revestimientos de sellado, (por ejemplo, Opadry II Blue) se pueden aplicar a los núcleos de comprimidos.

Tal como se usa en el presente documento para las formas farmacéuticas orales de la presente invención, el término "diluyente" con respecto a las formulaciones en polvo se refiere a una sustancia que normalmente disuelve la mayor parte de la formulación o forma farmacéutica. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares como la lactosa, sacarosa, manitol, y sorbitol; almidones derivados del trigo, maíz, arroz, y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. Como se ilustra en las formulaciones 1A-3D, se puede usar más de un diluyente en una sola formulación. La cantidad total de diluyente en la formulación puede oscilar entre 60 % y 95 % en peso de la formulación total, preferentemente de 80 % a 90 %.

Tal como se usa en el presente documento para las formas farmacéuticas orales de la presente invención, el término "disgregante" se refiere a una sustancia añadida a la forma farmacéutica para ayudar a desmenuzarla (disgregarla) y liberar los principios activos. Los disgregantes adecuados incluyen: celulosa microcristalina y celulosa reticulada tal como croscarmelosa sódica; almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, karaya, guar, tragacanto, y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio; alginatos tales como el ácido algínico y alginato de sodio; arcillas como bentonitas; y mezclas efervescentes. Los disgregantes preferidos comprenden croscarmelosa sódica, almidón, glicolato de almidón sódico, crospovidona y croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina. La cantidad disgregante en la formulación puede oscilar entre 2 % y 12 % en peso de la formulación, más preferentemente del 3,5 % al 6 % en peso.

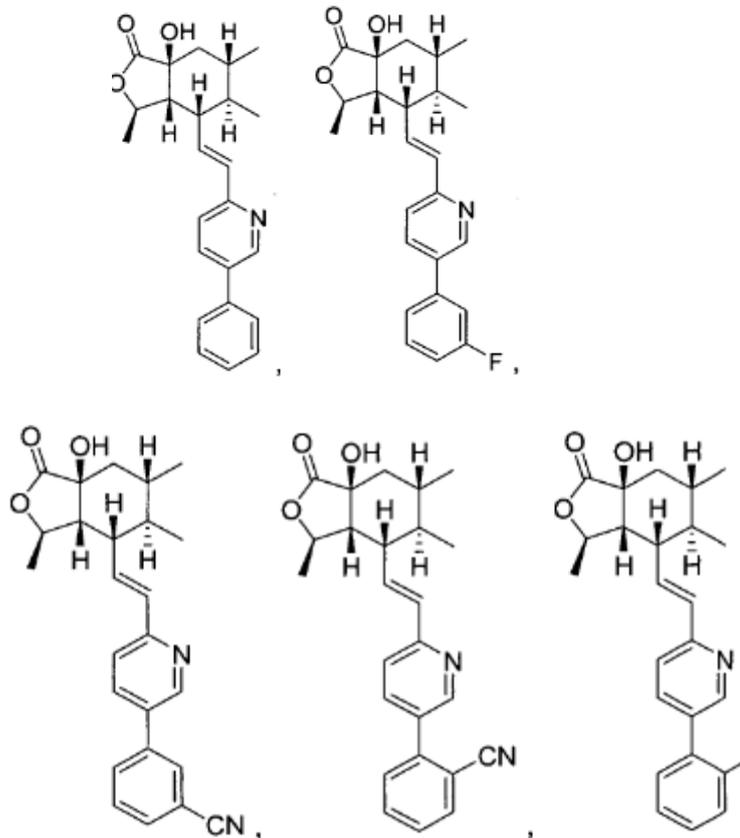
Tal como se usa en el presente documento para las formas farmacéuticas orales de la presente invención, el término "lubricante" se refiere a una sustancia añadida a la forma farmacéutica para permitir que el comprimido, una vez formado mediante compresión, se libere del molde o matriz reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos como estearato de magnesio (calidad vegetal), estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua como el cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles, y d,l-leucina. Los lubricantes adecuados comprenden estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. La cantidad de lubricante la formulación puede oscilar entre 0,1 % y 2 % en peso de la formulación, preferentemente 0,5 % en peso.

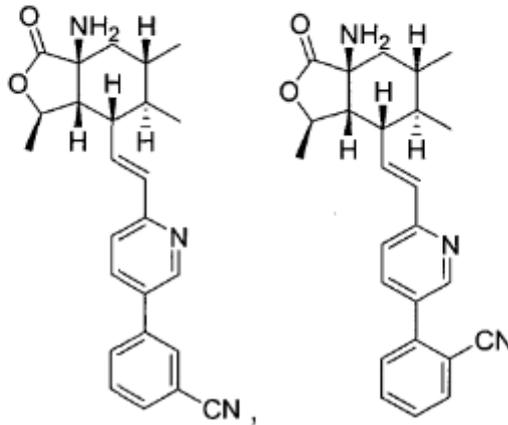
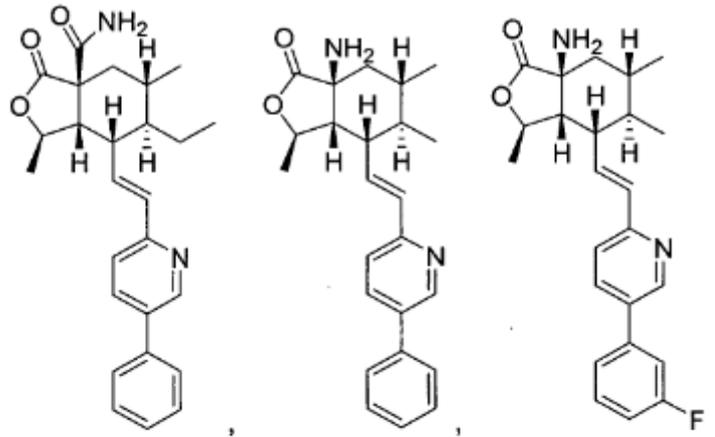
Tal como se usa en el presente documento para las formas farmacéuticas orales de la presente invención, el término

"agente deslizante" se refiere a una sustancia que impide la aglomeración y mejora las características de flujo de granulaciones, de manera que el flujo sea suave y uniforme. Los agentes deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de agente deslizante en la formulación puede oscilar entre 0,1 % y 5 % en peso de la formulación, preferentemente del 0,5 % al 2 % en peso.

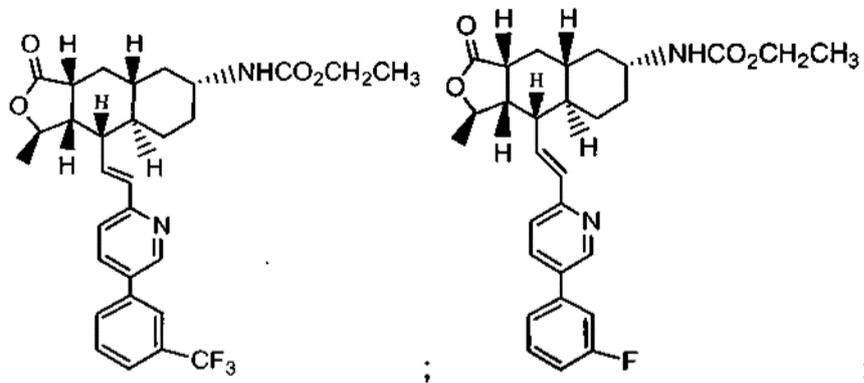
5 Tal como se usa en el presente documento para las formas farmacéuticas orales de la presente invención, la expresión "agente colorante" se refiere a una sustancia que proporciona coloración a la formulación o a la forma farmacéutica. Dichas sustancias pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar del
10 0,1 % al 5 % en peso de la formulación, preferentemente del 0,1 % a aproximadamente 1 %.

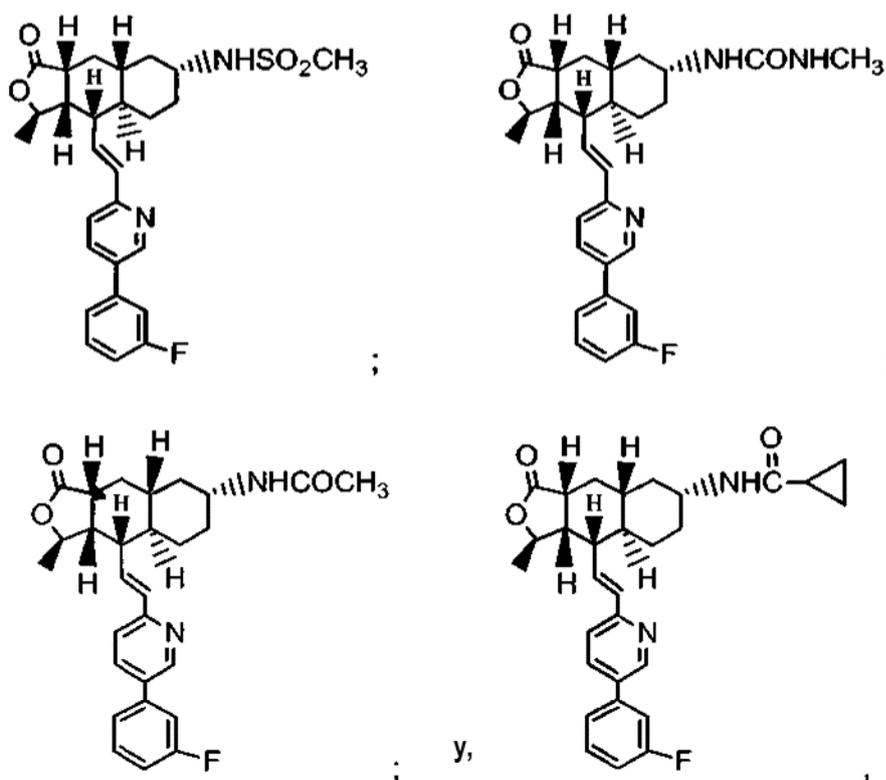
La presente divulgación abarca formulaciones de comprimidos de liberación inmediata de cualquier antagonista del receptor de la trombina. Se ha demostrado que varios compuestos muestra actividad como antagonista del receptor de la trombina., siendo muchos análogos de himbacina. Como se ha divulgado en la publicación estadounidense nº
15 04/0152736, un subconjunto de compuestos especialmente preferidos de Fórmula I es el siguiente:





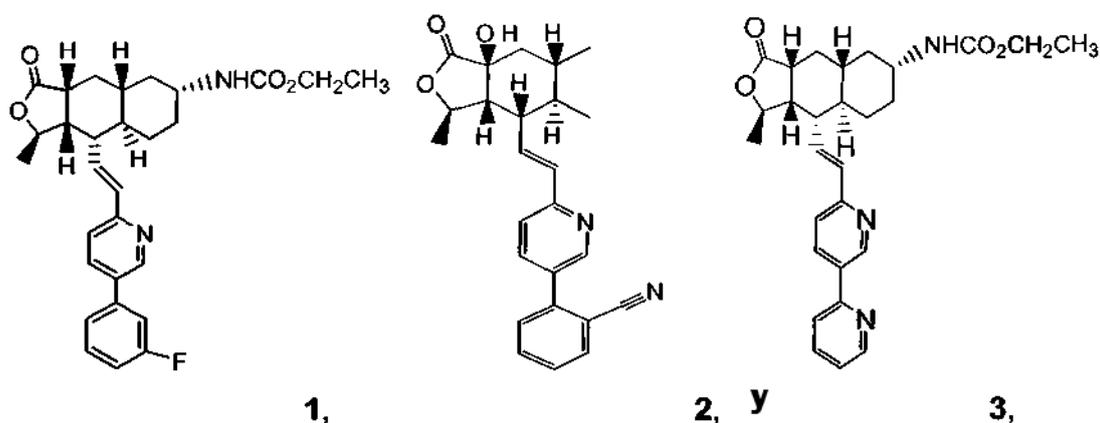
5 y los isómeros farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos y polimorfos de los mismos. La publicación estadounidense n.º 03/0216437 divulga un subconjunto de antagonistas del receptor de la trombina de Fórmula II que son tanto especialmente activos como selectivos. Estos compuestos son los siguientes:





y los isómeros farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos y polimorfos de los mismos.

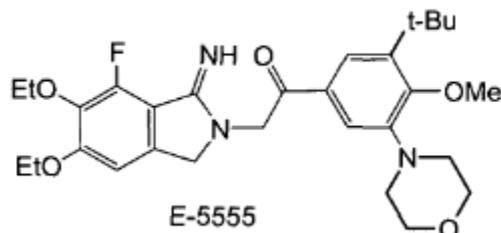
- 5 Los siguientes compuestos son particularmente favorables, basándose en su farmacocinética y características farmacodinámicas:



10 y los isómeros farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos y polimorfos de los mismos. Schering Corp tiene actualmente en desarrollo la sal de bisulfato del compuesto 1 como antagonista del receptor de la trombina. Su síntesis se divulga en la publicación estadounidense nº 03/0216437, publicada el 20 de noviembre de 2003, dicha publicación también divulga el Compuesto 3. El Compuesto 2 se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 6.645.987.

15 Otros compuestos para su uso en las combinaciones de la presente invención se divulgan en cualquiera de las patentes de Estados Unidos con números 6.063.847 y 6.326.380, las publicaciones de patente de Estados Unidos US 03/0203927, 03/0216437, 04/0192753 y 04/0176418. Las combinaciones que incluyen uno o más agentes adicionales que presentan actividad como antagonistas del receptor de la trombina también están incluidas en el alcance de la presente invención, incluido E5555, actualmente en desarrollo por Eisai:

20



Se entenderá que, salvo que se especifique otra cosa, el término "antagonista del receptor de la trombina:" y cualquier compuesto identificado de esa forma, incluido el COMPUESTO 1, abarca cualquier base libre químicamente estable y farmacéuticamente aceptable, una sal, isómero o solvato del mismo. El término "sal(es)", tal como se utiliza en el presente documento, denota sales ácidas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son las preferidas, aunque otras sales también son útiles. Las sales del compuesto de los principios activos anteriores se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar los principios activos anteriores con una cantidad equivalente de un ácido o base en un medio tal como uno en que precipite la sal o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Las sales de adición de ácido ilustrativas incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también denominados tosilatos), y similares. Además, los ácidos que se pueden considerar generalmente como adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se describe, por ejemplo, en S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web). Está previsto que todas estas sales de ácido sean sales farmacéuticamente aceptables en el ámbito de la presente invención, y que todas las sales de ácidos y bases se consideren equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la invención.

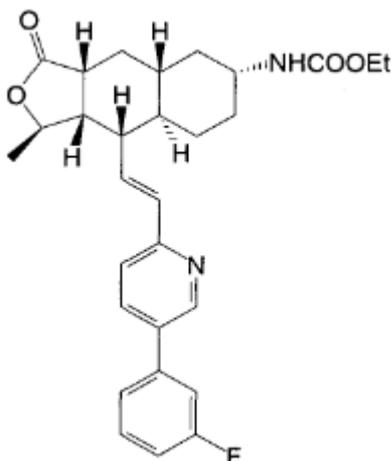
Todos los isómeros, incluidos los diastereómeros e isómeros rotacionales están incluidos como parte de la presente invención. La invención incluye (+)- y (-)-isómeros tanto en forma pura y en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas. Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, están incluidos en el alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentas de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato," "profármaco" y similares, se pretende que también se aplique a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámero, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Se entenderá que el término "solvato" abarque hidratos.

Además de los mostrados en el ejemplo operativo o donde se indique de otra forma, todos los números usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente, se entienden como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica sólida para administración oral, que comprende COMPUESTO 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un disgregante,
 5 en la que la cantidad del COMPUESTO 1 es inferior al 7 % del peso de la formulación,
 en la que la relación entre disgregante con respecto a COMPUESTO 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo está comprendida entre 0,6 y 12 en una base peso/peso,
 en la que el peso del COMPUESTO 1 o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo está entre 0,5 mg y 10 mg, y el peso total de la formulación está comprendido entre 100 mg y 400 mg, y en la que el
 10 COMPUESTO 1 es:



COMPUESTO 1.

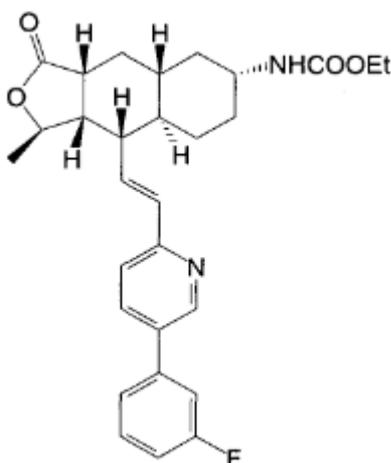
- 15 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación es un comprimido.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha relación está comprendida entre 0,75 y 1,0.
- 20 4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha relación es 0,9.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha relación es 2,4.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el peso del COMPUESTO 1 o de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo es de 2,5 mg y el peso total de la formulación es de 100 mg.
- 25 7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el COMPUESTO 1 es una sal de bisulfato.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón, glicolato sódico de almidón, crospovidona y celulosa microcristalina.
- 30 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho disgregante es croscarmelosa de sodio.
- 35 10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un diluyente, al menos un aglutinante y al menos un lubricante.
- 40 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho diluyente se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, azúcar compresible, almidón y sulfato de calcio.
- 45 12. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho diluyente se selecciona entre uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.
13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en povidona, goma arábiga, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, sacarosa, sorbitol y etilcelulosa.

14. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho lubricante es povidona.

15. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

5 16. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho lubricante es estearato de magnesio.

10 17. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 2,5 mg de COMPUESTO 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un 5 por ciento en peso de un disgregante, en la que el COMPUESTO 1 es:



COMPUESTO 1.

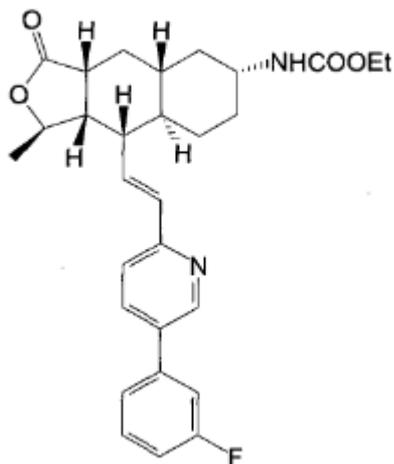
15 18. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el peso total de dicha formulación es de 100 mg.

19. La formulación de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicha formulación es un comprimido.

20 20. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Bisulfato del COMPUESTO 1	2,5
Lactosa monohidrato,	68
Celulosa microcristalina	20
Croscarmelosa de sodio	6
Povidona	3
Estearato de magnesio	0,5,

en la que el COMPUESTO 1 es:



COMPUESTO 1.

- 5 21. Una formulación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en un método para tratar el síndrome coronario agudo mediante la administración por vía oral de la formulación farmacéutica a un paciente que necesita dicho tratamiento.
- 10 22. Una formulación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para el tratamiento de un paciente que necesita prevención secundaria del síndrome coronario agudo mediante la administración oral de la formulación farmacéutica a dicho paciente.
- 15 23. Una formulación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica mediante la administración oral de la formulación farmacéutica a un paciente que necesita tal tratamiento.

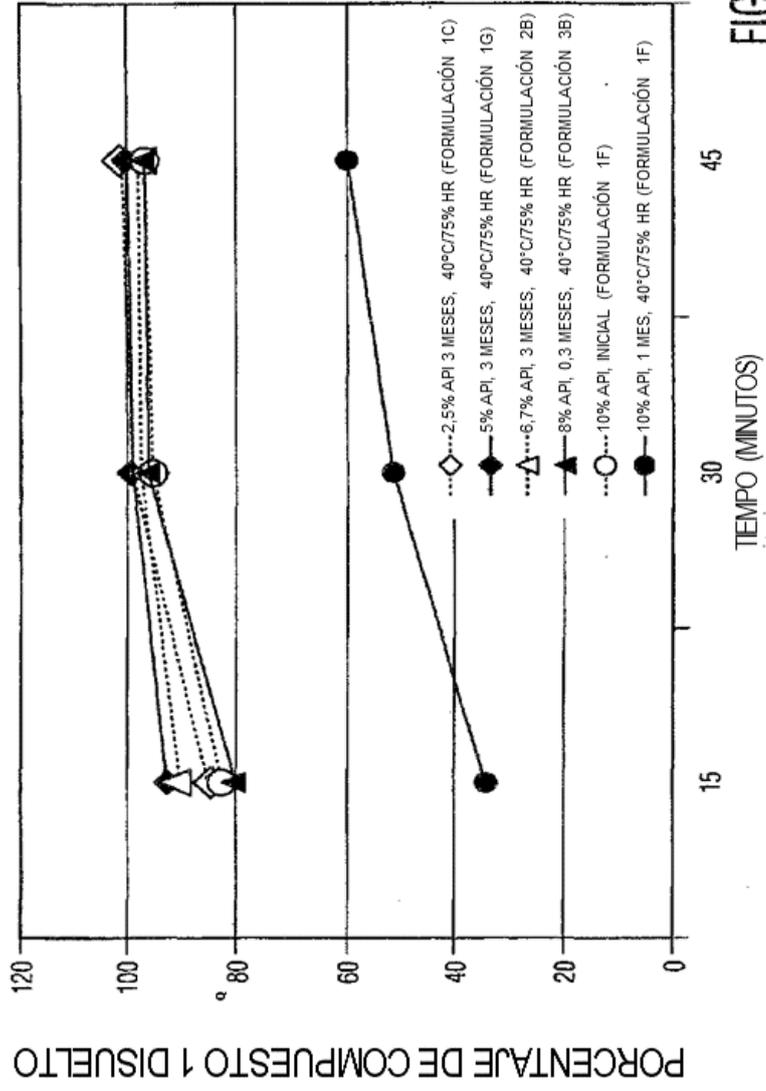


FIG. 1

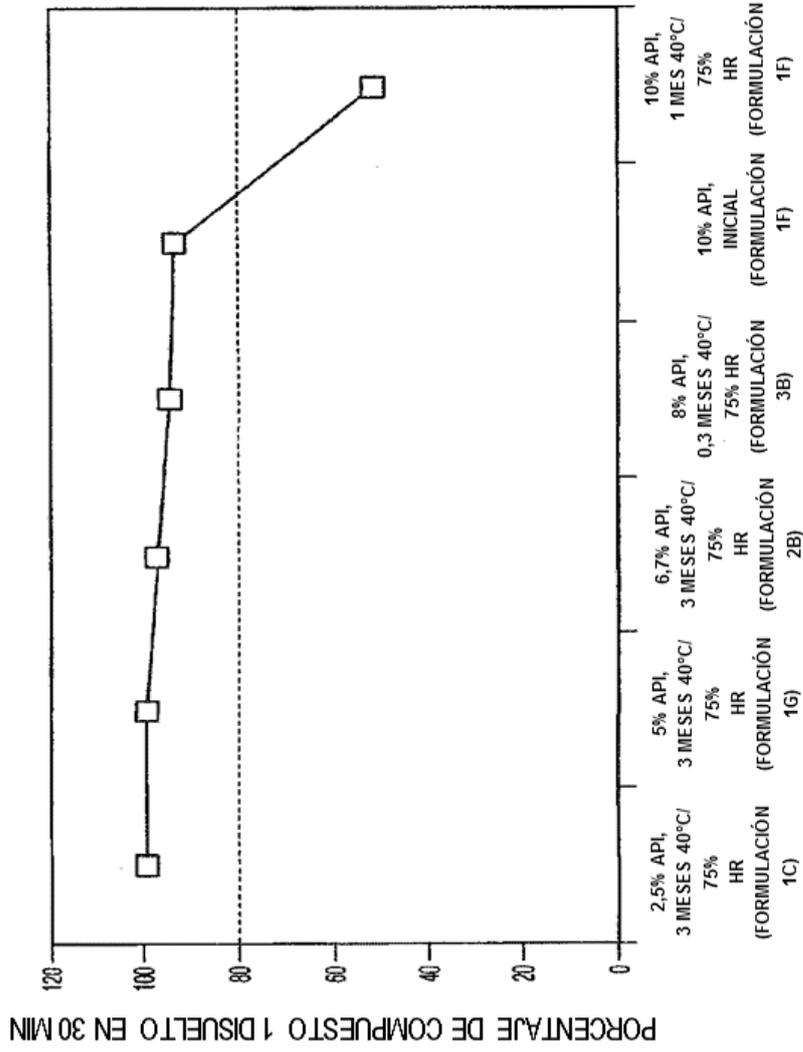


FIG. 2

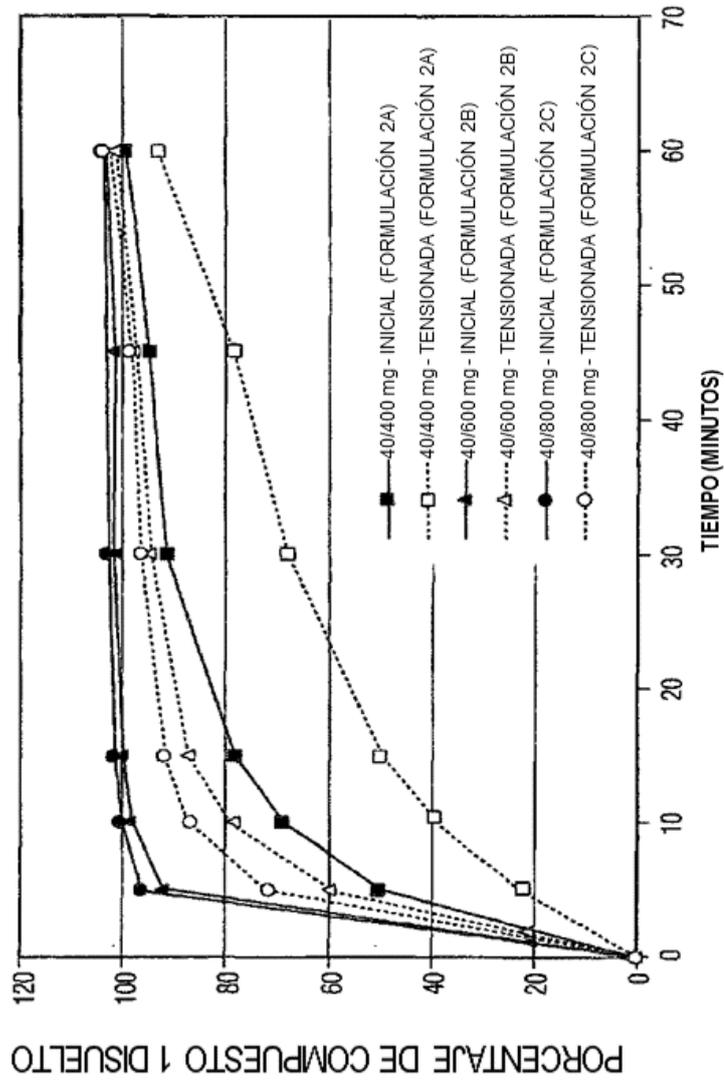


FIG. 3

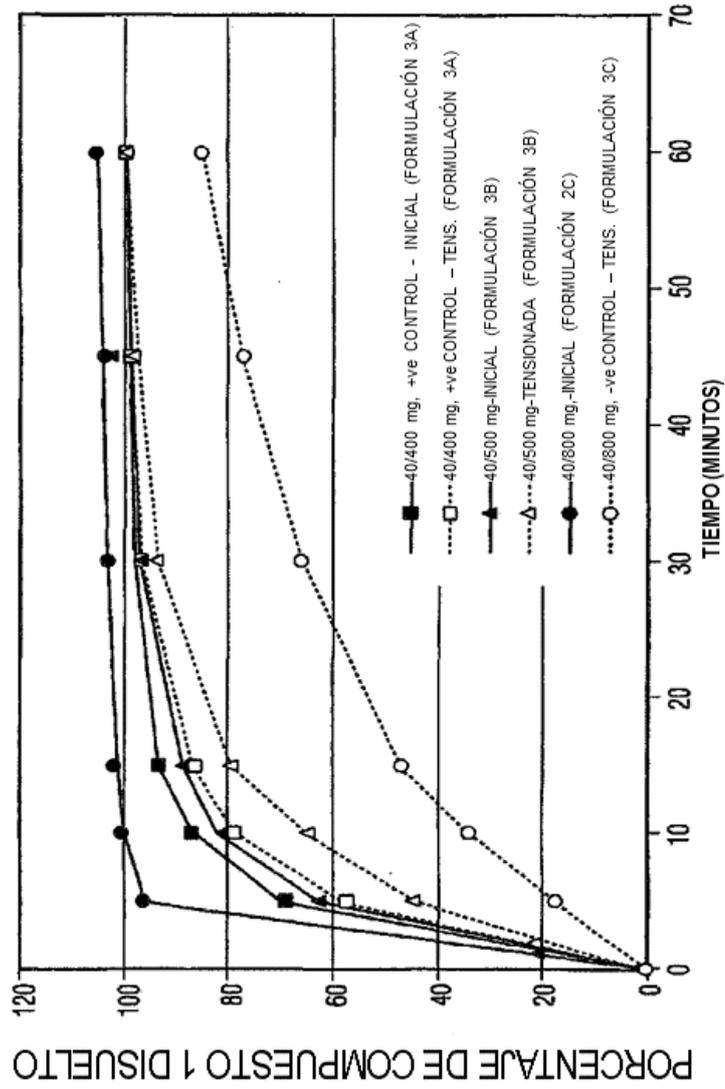


FIG. 4