

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 268**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/KR2012/003970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12169733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12796126 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2718282**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un derivado de amida que inhibe el crecimiento de las células cancerosas y un lubricante de una sal no metálica**

30 Prioridad:

07.06.2011 KR 20110054685

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
893-5 Hajeo-ri Paltan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YONG IL;
KIM, KYEONG SOO;
KIM, JIN CHEUL;
KIM, YO HAN;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 268 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 que comprende un derivado de amida que inhibe el crecimiento de las células cancerosas y un lubricante de una sal no metálica

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o su sal farmacéuticamente aceptable que inhibe el crecimiento de las células cancerosas y un lubricante de una sal no metálica.

Antecedentes de la invención

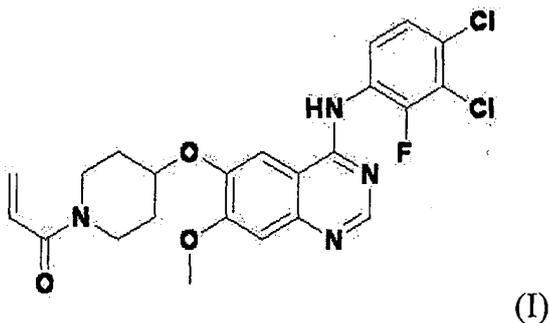
- 10 Se sabe que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tiene cuatro subtipos de receptores, a saber, EGFR/ErbB1, Her-2/ErbB2, Her-3/ErbB3, y Her-4/ErbB4. Estos se sobre expresan anormalmente en la mayoría de las células de tumores sólidos. Además, la activación del receptor por los ligandos conduce a la activación de la vía de señalización celular, lo que da lugar al crecimiento, diferenciación, angiogénesis, metástasis, y resistencia de las células tumorales (A. Wells, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999, 31, 637-643). Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la vía de señalización de las células tumorales mediado por el receptor del factor de crecimiento epidérmico produzca efectos antitumorales. Por lo tanto, ha habido muchos esfuerzos de investigación dirigidos al desarrollo de medicamentos contra el cáncer donde la diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

- 15 Tales medicamentos contra el cáncer donde la diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico se clasifican en dos grupos: los anticuerpos monoclonales dirigidos a un dominio extracelular y los fármacos de molécula pequeña dirigidos a una tirosina quinasa intracelular. Los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de una buena eficacia farmacéutica con un menor grado de efectos secundarios debido a su unión selectiva con los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales tienen los inconvenientes de que son bastante caros y deben ser administrados por inyección. Mientras tanto, los fármacos de molécula pequeña dirigidos a una tirosina quinasa son relativamente baratos y administrables por vía oral, y también tienen buena eficacia farmacéutica a través de la reacción con los subtipos de receptores (por ejemplo, EGFR, Her-2, Her-3 y Her-4) selectiva o simultáneamente.

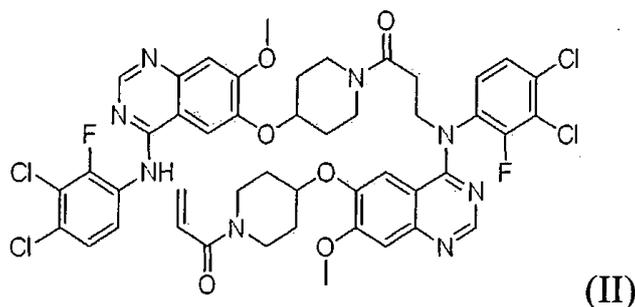
- 20 Ejemplos de los fármacos de molécula pequeña incluyen los inhibidores selectivos de EGFR tales como Iressa[®] (Gefitinib, AstraZenaca) y Tarceva[®] (Erlotinib, Roche), y los inhibidores duales de bloqueo simultáneo de EGFR y Her-2 tales como Tykerb[®] (Lapatinib, Glaxo SmithKline). Estos fármacos se utilizan actualmente para el tratamiento del cáncer de pulmón y cáncer de mama avanzado positivo a Her-2, respectivamente. Por lo tanto también se están llevando a cabo ensayos clínicos para aumentar la eficacia frente a otros tumores sólidos.

- 25 Un estudio reciente ha informado de que una segunda mutación, a saber, una sustitución de treonina a metionina en la posición 790 del aminoácido en los sitios de unión a la adenosina trifosfato (ATP) en el dominio de la tirosina quinasa de EGFR puede reducir la capacidad de unión del fármaco, lo que resulta en una disminución drástica en la tasa de respuesta al fármaco (C.H. Gow, et al., *PLoS Med.*, 2005, 2(9), e269). Por lo tanto, se requiere desarrollar un fármaco que tenga una actividad inhibitoria mejorada contra las células cancerosas resistentes a EGFR.

- 30 La publicación de patente coreana abierta a inspección N° 2008-0107294 describe un compuesto de fórmula (I), que inhibe de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células de cáncer y el desarrollo de la resistencia a los fármacos inducido por EGFR y sus mutantes sin efectos secundarios. Sin embargo, se ha encontrado que la formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como un ingrediente activo y sus aditivos farmacéuticamente aceptables facilita bajo ciertas condiciones de almacenamiento la formación de un compuesto de fórmula (II) (en adelante, referido como el compuesto relacionado IV), reduciendo así la cantidad del compuesto de fórmula (I).



(I)



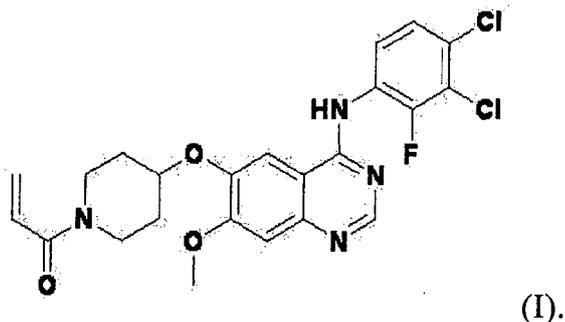
La pureza de los ingredientes activos es un factor importante para la preparación de una composición farmacéutica segura y eficaz debido a que ciertas impurezas contenidas en una sustancia de fármaco pueden producir efectos secundarios durante el tratamiento. Algunas de las impurezas se pueden eliminar durante la preparación del fármaco. Sin embargo, ciertos materiales producidos por la degradación del fármaco debido a los cambios en condiciones tan diversas como la temperatura, la humedad y la luz pueden permanecer como impurezas.

Los presentes inventores se han esforzado para estudiar los factores que promueven la formación del compuesto relacionado IV durante el almacenamiento de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y han encontrado que aditivos farmacéuticamente aceptables, en particular sales metálicas contenidas en lubricantes, causan la aceleración de la formación del compuesto relacionado IV. Por lo tanto, los presentes inventores han desarrollado una composición farmacéutica que tiene una estabilidad mejorada mediante el empleo de un lubricante de sal no metálica, que está libre de un componente de sal metálica.

Compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica con una estabilidad mejorada, que comprende un derivado de amida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que inhibe eficazmente el crecimiento de células cancerosas.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un lubricante de sal no metálica, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco y una mezcla de los mismos.



Breve descripción de los dibujos

Lo anterior y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma en conjunción con los dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

Fig. 1: resultados de la prueba de estabilidad que muestran la cantidad de compuesto relacionado IV producida después de calentar las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 8 y Ejemplo Comparativo 1 a 60 °C;

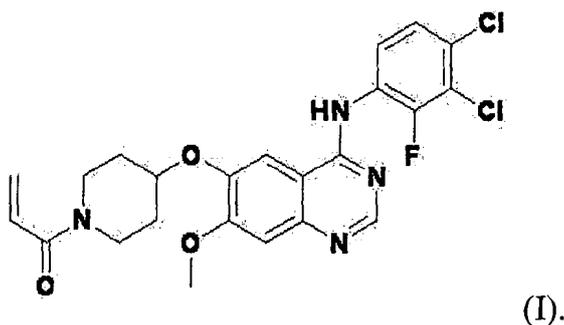
Fig. 2: resultados de la prueba de estabilidad que muestran la cantidad de compuesto IV relacionado producida después de calentar las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 a 4 y el Ejemplo 1 a 60 °C;

Fig. 3: resultados de la prueba de estabilidad acelerada que muestran la cantidad del compuesto IV relacionado producida después de la exposición de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 en condiciones aceleradas (40 °C y 75% de humedad relativa (HR)); y

Fig. 4: resultados de la prueba de estabilidad acelerada en una botella de HDPE que muestran la cantidad de compuesto IV relacionado producida después de la exposición de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 en condiciones aceleradas (40 °C y 75% de humedad relativa (HR)).

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un lubricante de sal no metálica, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco y una mezcla de los mismos.



- 10 Cada ingrediente de la composición farmacéutica de la invención se describe en detalle como sigue.

(a) Ingrediente farmacéuticamente activo

La composición farmacéutica según la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente farmacéuticamente activo.

- 15 El compuesto de fórmula (I) (en lo sucesivo referido con el nombre de código "HM781-36B"), como se describe en la publicación de patente coreana abierta a inspección N° 2008-0107294, selectiva y eficazmente puede inhibir el crecimiento de células de cáncer y el desarrollo de resistencia a los fármacos inducido por EGFR y sus mutantes, mientras que no causa efectos secundarios adversos.

- 20 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) incluye, pero no se limita a, una sal de adición de ácido de un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de la sal de adición de ácido inorgánico pueden incluir sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, o ácido brómico; ejemplos de la sal de adición de ácido orgánico pueden incluir las sales del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gálico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido camfórico, ácido besílico, o ácido acetilsalicílico (aspirina). La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir también sales metálicas derivadas de metales alcalinos tales como el calcio, sodio, magnesio, estroncio, potasio.

- 25 En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se puede emplear en una cantidad que varía de 0,1 a 50% en peso, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición. El compuesto puede estar contenido en la composición en una cantidad que varía de 0,1 mg a 100 mg, preferiblemente de 0,5 a 50 mg, por 1 unidad de dosificación de la composición.

(b) Lubricante de sal no metálica

- 35 Los lubricantes son ingredientes añadidos para mejorar el proceso de compresión de los gránulos, y se consideran un excipiente crítico, que desempeña un papel importante en la fabricación de composiciones de comprimidos sólidos. Las ventajas de emplear lubricantes incluyen un flujo mejorado del polvo o los materiales granulares, que les permite ser más fácilmente llenados en una matriz; una reducción de la fricción del polvo o materiales granulares, así como entre el polvo o materiales granulares y el punzón o la matriz; y una mayor compresibilidad y descargabilidad de los comprimidos. Los lubricantes pueden ser categorizados como se muestra en la Tabla 1.

<Tabla 1>

Categoría	Lubricante
Sales metálicas de ácidos grasos	Estearato cálcico, estearato magnésico, fumarato sódico de estearilo, estearato de zinc
Ésteres de ácidos grasos	Behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, triestearato de glicerilo, éster de ácido graso de sacarosa
Ácidos grasos y alcoholes	Ácido palmítico, alcohol de palmitoilo, ácido esteárico, alcohol de estearilo
Aceites	Aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado
Otros	Ácido fumárico, polietilenglicol (PEG 4000 y PEG 6000), politetrafluoroetileno, talco

5 La composición farmacéutica de la presente invención que comprende un compuesto de fórmula (I) se caracteriza por el uso de un lubricante de sal no metálica con el fin de prevenir la formación del compuesto IV relacionado, que de otro modo se puede formar debido a una sal metálica si es que está contenida en la composición.

10 El término "lubricante de sal no metálica", según la presente invención se refiere a un lubricante que esté libre de materiales metálicos, por ejemplo, sales metálicas tales como el estearato de calcio, estearato de magnesio, fumarato sódico de estearilo, estearato de zinc, y similares. Ejemplos del lubricante de sal no metálica según la presente invención pueden incluir ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco. La estabilidad de almacenamiento mejorada de la composición farmacéutica de la invención se puede lograr mediante el empleo de tales lubricantes de sal no metálica.

15 Específicamente, los ejemplos del lubricante de sal no metálica, que puede ser utilizado en la presente invención, pueden incluir, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, triestearato de glicerilo, éster de ácido graso de sacarosa); ácidos grasos (por ejemplo, el ácido palmítico, ácido esteárico), aceites (por ejemplo, el aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado), polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 4000 o PEG 6000), almidón; y talco. Los lubricantes de sal no metálica se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos.

20 Preferiblemente, lubricantes de sal no metálica de ejemplo según la presente invención pueden incluir ésteres de ácido graso de sacarosa, aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, talco, almidón, y PEG 6000, más preferiblemente ésteres de ácido graso de sacarosa y aceite vegetal hidrogenado.

En la presente invención, el lubricante de sal no metálica se puede emplear en una cantidad que varía de 0,1 a 100 partes en peso, preferiblemente de 0,1 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 0,25 a 10 partes en peso, basado en 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

25 Si la cantidad del lubricante de sal no metálica empleada es menos de 0,1 partes en peso, un comprimido formado no sería descargado fácilmente de la matriz a presión o podría pegarse a la matriz a presión durante la formación de los comprimidos. Por otro lado, si la cantidad es mayor de 100 partes en peso, un comprimido tendría problemas tales como el taponado o la deslaminación del comprimido. Además, dado que los lubricantes son en general hidrófobos, si se emplean en gran cantidad, pueden causar problemas no deseados tales como una desintegración retardada y una velocidad de disolución baja.

30 (c) Aditivos farmacéuticamente aceptables

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además aditivos farmacéuticamente aceptables y se puede formular en una variedad de formas de administración, de preferencia una forma de administración oral. Ejemplos representativos de la formulación para administración oral pueden incluir los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, y gránulos, preferiblemente comprimidos y cápsulas, pero no se limitan a los mismos.

En la presente invención, los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden incluir un diluyente, un aglutinante, un disgregante.

40 Ejemplos del diluyente pueden incluir la celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio; ejemplos del aglutinante pueden incluir la povidona, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), carboximetilcelulosa de sodio; y ejemplos del disgregante pueden incluir la crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio.

El diluyente puede usarse en una cantidad que varía de 20 a 95% en peso, el aglutinante puede usarse en una cantidad que varía de 1 a 10% en peso, y el disgregante puede usarse en una cantidad que varía de 1 a 30% en peso, basado en el peso total de la composición.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede estar recubierta con un sustrato de recubrimiento para prevenir que la composición esté en contacto directo con la mano o la piel de un usuario.

10 El sustrato de recubrimiento que puede usarse en la presente invención puede incluir un sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, o un sustrato de recubrimiento de liberación sostenida. El sustrato de recubrimiento de liberación rápida puede ser seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polímero de injerto de alcohol polivinílico-poli-etilenglicol (Kollocoat IR[®], BASF), y una mezcla de los mismos. El sustrato de recubrimiento entérico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un copolímero de (met)acrilato (Eudragit[®], EVONIK), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, y una mezcla de los mismos. El sustrato de recubrimiento de liberación sostenida puede seleccionarse del grupo que consiste en acetato de celulosa, etilcelulosa, acetato de polivinilo, y una mezcla de los mismos.

15 El sustrato de recubrimiento puede ser revestido en la superficie de la composición en una cantidad que varía de 1 a 50 partes en peso, preferiblemente de 1 a 30 partes en peso, basado en 100 partes en peso del núcleo sin recubrir.

20 La presente invención también proporciona un método para preparar la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un lubricante de sal no metálica en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco y una mezcla de los mismos.

Una formulación de la composición farmacéutica que comprende los ingredientes antes mencionados se puede preparar por el método siguiente, que comprende las etapas de:

- (1) mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un tal aditivo farmacéuticamente aceptable como diluyente y un aglutinante, y granular la mezcla para obtener gránulos;
- 25 (2) mezclar los gránulos preparados en la etapa (1) con un tal aditivo farmacéuticamente aceptable como diluyente y un disgregante, y añadir un lubricante de sal no metálica a la misma para obtener gránulos mixtos; y
- (3) someter los gránulos mixtos preparados en la etapa (2) a una etapa de formulación.

30 En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención se puede preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) y manitol en una solución de povidona en agua purificada, sometiendo la mezcla preparada a granulación húmeda, y secando después los gránulos resultantes. Los gránulos preparados se pueden conformar en un comprimido mediante la mezcla de los gránulos preparados con manitol y crospovidona, añadiendo un lubricante de sal no metálica a la misma, y luego formando los comprimidos con los gránulos mixtos con una máquina de comprimidos, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco y una mezcla de los mismos.

35 Las diversas etapas relacionadas con la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden llevarse a cabo según técnicas convencionales conocidas en la técnica. Además, el método de la presente invención puede comprender además la etapa de recubrimiento de la formulación preparada en la etapa (3) con los sustratos de recubrimiento antes mencionados para un almacenamiento conveniente y facilidad de uso.

40 La composición farmacéutica de la presente invención puede inhibir eficazmente el crecimiento de células cancerosas ya que comprende el compuesto de fórmula (I), que inhibe de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células de cáncer y el desarrollo de resistencia a los fármacos inducido por EGFR y sus mutantes. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede inhibir la formación de impurezas (a saber, el compuesto IV relacionado) a menos de 0,5% en peso bajo condiciones extremas (por ejemplo, permaneciendo en un recipiente de HDPE hermético a 60 ° C durante 4 semanas), y en condiciones aceleradas (por ejemplo, permaneciendo en un recipiente de HDPE hermético a 40 ° C/75% de HR durante 6 meses) ya que comprende el lubricante de sal no metálica. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede mejorar la eficacia y mejorar la estabilidad del compuesto de fórmula (I).

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende añadir el lubricante de sal no metálica a la composición farmacéutica, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco y una mezcla de los mismos.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 8: preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden lubricantes de sal no metálica

5 Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 3 se prepararon mediante el empleo de un compuesto de la fórmula (I) (en adelante, referido como "HM781-36B," Dongwoo Syntech Co., Ltd., Corea); manitol (Roquette); Povidona® (BASF); Crospovidona® (BASF); y éster de ácido graso de sacarosa (Daiichi Kogyo Seiyaku, Japón), aceite vegetal hidrogenado (Lubritab®, JRS Pharma), o ácido esteárico (Emery Oleochemicals.), como un lubricante de sal no metálica, según la composición y la cantidad (unidad: mg) descritas en la Tabla 2.

10 Específicamente, HM781-36B y manitol se mezclaron y la mezcla se sometió a un proceso de granulación húmeda mediante un método convencional con el empleo de una solución aglutinante de povidona disuelta en agua purificada. Los gránulos húmedos así obtenidos se secaron, se mezclaron con manitol y crospovidona, y posteriormente se añadió un lubricante, que se tamizó previamente a través de un tamiz de malla 30, para preparar una mezcla final. La mezcla final así preparada se transformó en un comprimido que tenía una dureza de aproximadamente 5 a 10 kp mediante una máquina de comprimidos (Sejong, Corea) según un método convencional.

Tabla 2

			Ejemplo1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5
Mezcla final		Ester de ácido graso de sacarosa	2	-	-
		Aceite vegetal hidrogenado	-	2	-
		Ácido esteárico	-	-	1
Peso total			101	101	100

15 Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 4 a 8 se prepararon por el mismo método que el anterior mediante el empleo de un compuesto de fórmula (I) (HM781-36B, Dongwoo Syntech Co., Ltd., Corea); manitol (Roquette); Povidona® (BASF); Crospovidona® (BASF); y behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®, Gattefosse), palmitoestearato de glicerilo (Compritol HD5®, Gatefosse), talco (Nippon Talco Corp., Japón), almidón (Roquette), o PEG 6000 (Sanyo Chemical, Japón), como un lubricante de sal no metálica, según la composición y la cantidad (unidad: mg) descritas en la Tabla 3.

<Tabla 3>

			Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42	42

ES 2 625 268 T3

	Crospovidona	5	5	5	5	5
Mezcla final	Behenato de glicerilo	2	-	-	-	-
	Palmitoestearato de glicerilo	-	2	-	-	-
	Talco	-	-	3	-	-
	Almidón	-	-	-	5	-
	PEG 6000					3
Peso total		101	101	102	104	102

5 Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 9 a 15 se prepararon por el mismo método que el anterior mediante el empleo de un compuesto de fórmula (I) (HM781-36B, Dongwoo Syntech Co., Ltd., Corea); manitol (Roquette); Povidona® (BASF); Crospovidona® (BASF); y monoestearato de glicerilo (Capmul GMS-50), alcohol de palmitoilo (Lanz International Company Ltd., China), alcohol estearílico (Lubrizon Advanced Materials, Estados Unidos), aceite de ricino hidrogenado (BASF), aceite mineral (Alfa Aesar, Estados Unidos), ácido fumárico (Merck), o dióxido de silicio (Grace Davison, Estados Unidos), como lubricante de sal no metálica, según la composición y la cantidad (unidad: mg) descritas en la Tabla 4.

<Tabla 4>

			Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5	5	5	5	5
Mezcla final		Monoestearato de glicerilo	5	-	-	-	-	-	-
		Alcohol de palmitoilo	-	5	-	-	-	-	-
		Alcohol esteárico	-	-	5	-	-	-	-
		Aceite de ricino hidrogenado	-	-	-	5	-	-	-
		Aceite mineral	-	-	-	-	5	-	-
		Ácido fumárico	-	-	-	-	-	5	-
		Dióxido de silicona	-	-	-	-	-	-	2
Peso total			104	104	104	104	104	104	101

Ejemplos Comparativos 1 a 4: preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden lubricantes de sal metálica

Los procedimientos de los Ejemplos anteriores se repitieron empleando la composición y la cantidad (unidad: mg) descritas en la Tabla 5, para preparar composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 a 4, que comprenden lubricantes de sales metálicas.

5

<Tabla 5>

			Ejemplo comp.1	Ejemplo comp.2	Ejemplo comp.3	Ejemplo comp.4
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5	5
Mezcla final		Estearato de magnesio	1	-	-	-
		Estearato de calcio	-	1	-	-
		Estearil fumarato de sodio	-	-	1	-
		Estearato de Zinc	-	-	-	1
Peso total			100	100	100	100

Ejemplo de prueba: medición del compuesto relacionado formado

10 Con el fin de evaluar la estabilidad al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 8 y Ejemplos Comparativos 1 a 4, las composiciones farmacéuticas fueron cada una empaquetadas con 1 g de gel de sílice en un frasco de HDPE y almacenadas en una cámara (60° C). Después de 2 y 4 semanas, respectivamente, el compuesto IV relacionado, un producto de degradación principal de HM781-36B, se extrajo mediante 60% de acetonitrilo como disolvente, y a continuación, se realizaron análisis de HPLC. Los resultados de los Ejemplos 1 a 8 se muestran en la Tabla 6 y en la Fig. 1, y los de los Ejemplos Comparativos 1 a 4 se muestran en la Tabla 7 y la Fig. 2.

15

<Tabla 6>

Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05
2 semanas, 60° C	0,26	0,23	0,17	0,27	0,21	0,15	0,18	0,37
4 semanas, 60° C	0,34	0,35	0,31	0,38	0,36	0,26	0,29	0,45

<Tabla 7>

Ejemplo comparativo	1	2	3	4
Inicial	0,04	0,04	0,04	0,04
2 semanas, 60° C	1,52	0,98	1,60	1,09
4 semanas, 60° C	2,46	2,25	3,41	1,98

- 5 Con el fin de observar los cambios en la estabilidad de las composiciones farmacéuticas preparadas según los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 frente a la temperatura y la humedad, las composiciones farmacéuticas se expusieron a 40° C y 75% de HR. Después de 1 y 2 semanas, respectivamente, el compuesto IV relacionado, un producto de degradación principal de HM781-36B, se extrajo con 60% de acetonitrilo como disolvente, y a continuación, se realizaron análisis de HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y en la Fig. 3.

<Tabla 8>

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 3
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,04
1 semanas, 40° C/75% HR	0,12	0,10	0,73	0,32
2 semanas, 40° C/75% HR	0,16	0,15	1,18	0,51

- 10 Con el fin de observar los cambios en la estabilidad de las composiciones farmacéuticas preparadas según los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 frente a la temperatura y la humedad en condiciones aceleradas, las composiciones fueron expuestas a 40° C y 75% HR en recipientes de HDPE sellados durante 1, 3 y 6 meses. El compuesto IV relacionado de cada composición se extrajo con 60% de acetonitrilo como disolvente, y a continuación, se realizaron análisis de HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 9 y en la Fig. 4.

15 <Tabla 9>

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 3
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,04
1 mes acelerada 40° C	0,15	0,14	0,31	0,28
3 meses acelerada 40° C	0,17	0,15	0,41	0,32
6 meses acelerada 40° C	0,20	0,18	0,62	0,58

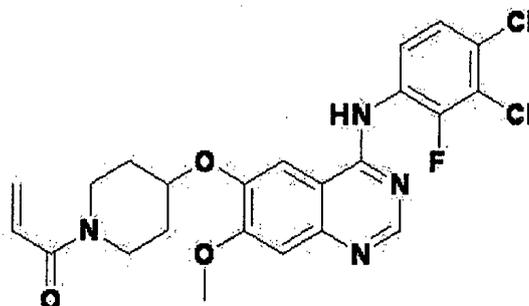
- 20 Como se muestra en las Tablas 6 a 9 y Figs. 1 a 4, la formación del compuesto relacionado IV se redujo en aproximadamente de 4 a 10 veces o más en las composiciones farmacéuticas que comprendían cualquiera de los lubricantes de sal no metálica en comparación con las composiciones farmacéuticas que comprendían los lubricantes de sal metálica. Por lo tanto, la estabilidad de almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que contienen HM781-36B como un ingrediente activo puede ser mejorada de manera significativa mediante la adición de cualquiera de los lubricantes de sal no metálica a las composiciones farmacéuticas.

- 25 Según las directrices de la Conferencia Internacional sobre Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), los límites de impurezas desconocidas y conocidas se prescriben como 0,2% y 0,5%, respectivamente. Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 según la presente invención mostraron resultados satisfactorios de menos de 0,5% a 40° C en un ensayo de estabilidad acelerada como se describe en la directriz ICH. En contraste, las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 que comprenden lubricantes de sales metálicas convencionales superaron los límites predeterminados de la directriz ICH.

30

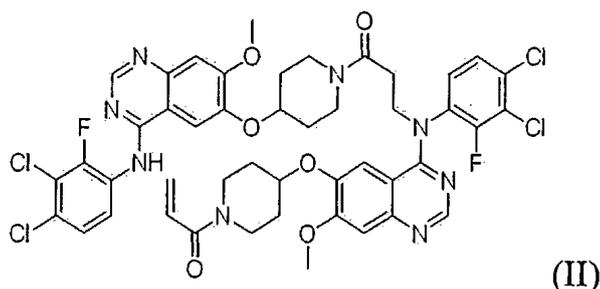
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un lubricante seleccionado de lubricante no metálico, donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácido graso, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco, y una mezcla de los mismos



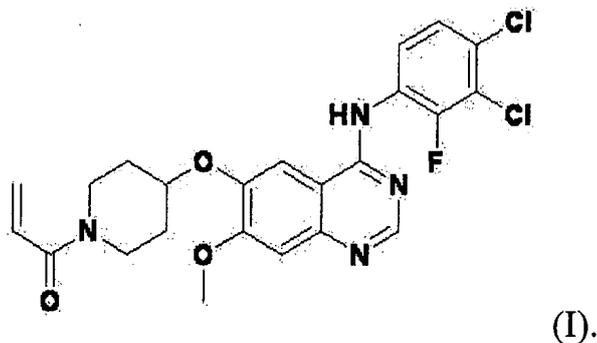
(I).

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, triestearato de glicerilo, éster de ácido graso de sacarosa, ácido palmítico, ácido esteárico, alcohol, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado, PEG 4000, PEG 6000, y una mezcla de los mismos.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde dicho lubricante de sal no metálica es un éster de ácido graso de sacarosa o aceite vegetal hidrogenado.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de fórmula (I) está contenido en una cantidad que varía de 0,1 mg a 100 mg por 1 unidad de dosificación de la composición.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho lubricante de sal no metálica está contenido en una cantidad que varía de 0,1 a 100 partes en peso basado en 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de un diluyente, un aglutinante, un disgregante, y una mezcla de los mismos.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho diluyente está contenido en una cantidad que varía de 20% a 95% en peso basado en el peso total de la composición.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho aglutinante está contenido en una cantidad que varía de 1% a 10% en peso basado en el peso total de la composición.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho disgregante está contenido en una cantidad que varía de 1% a 30% en peso basado en el peso total de la composición.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que está recubierta con un sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste de un sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, y un sustrato de recubrimiento de liberación sostenida.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde dicho sustrato de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, copolímero de ácido (met)acrílico, hidroxipropilmetilcelulosa de ácido ftálico, acetato de celulosa de ácido ftálico, acetato de celulosa, etilcelulosa, acetato de polivinilo, y una mezcla de los mismos.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende menos de 0,5% en peso de un compuesto de fórmula (II) bajo condiciones extremas mantenida en un recipiente de HDPE hermético a 60 °C durante 4 semanas, o bajo condiciones aceleradas mantenida en un recipiente de HDPE hermético a 40 °C y 75% de HR durante 6 meses:



13. Un método para preparar una formulación de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 5 (1) mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla para obtener gránulos;
- (2) mezclar los gránulos preparados en la etapa (1) con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y añadir un lubricante de sal no metálica a la misma para obtener gránulos mixtos; y
- (3) someter los gránulos mixtos preparados en la etapa (2) a una etapa de formulación.



10 14. El método de la reivindicación 13, que comprende además la etapa de recubrir la formulación preparada en la etapa (3) con un sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste de un sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, y un sustrato de recubrimiento de liberación sostenida.

15 15. Un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la adición de un lubricante de sal no metálica a la composición farmacéutica,

en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, aceites, polietilenglicoles (PEGs), almidón, talco, y una mezcla de los mismos.

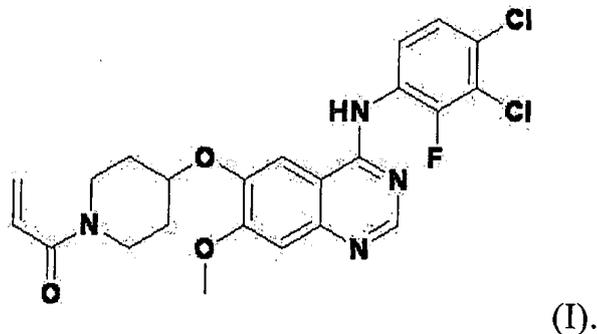


FIG. 1

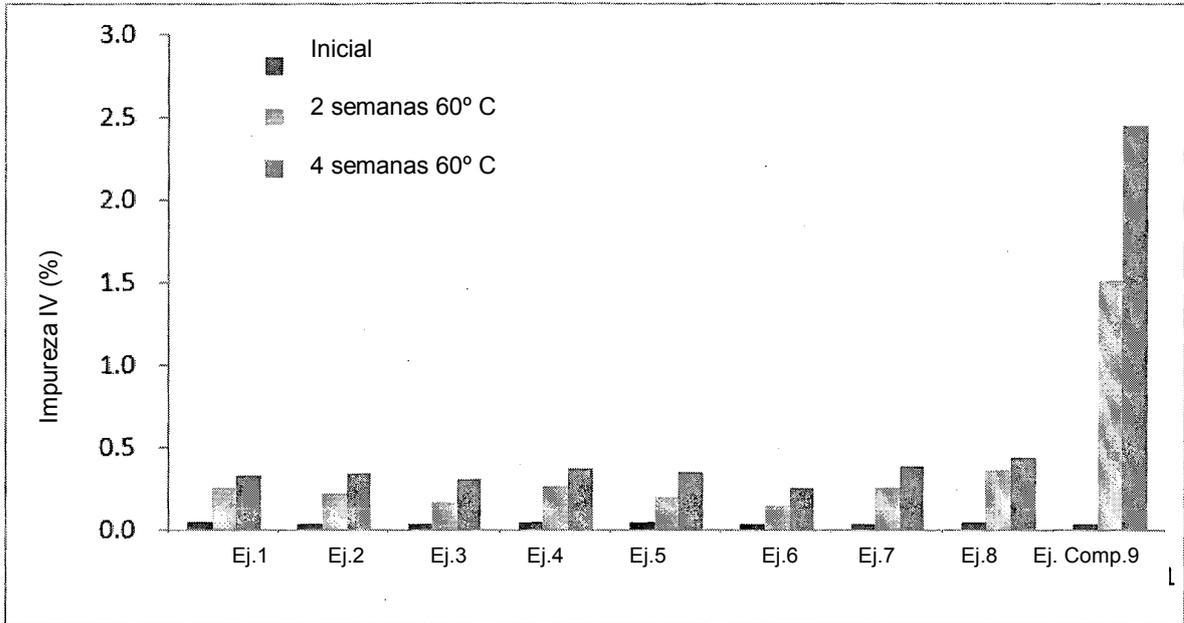


FIG. 2

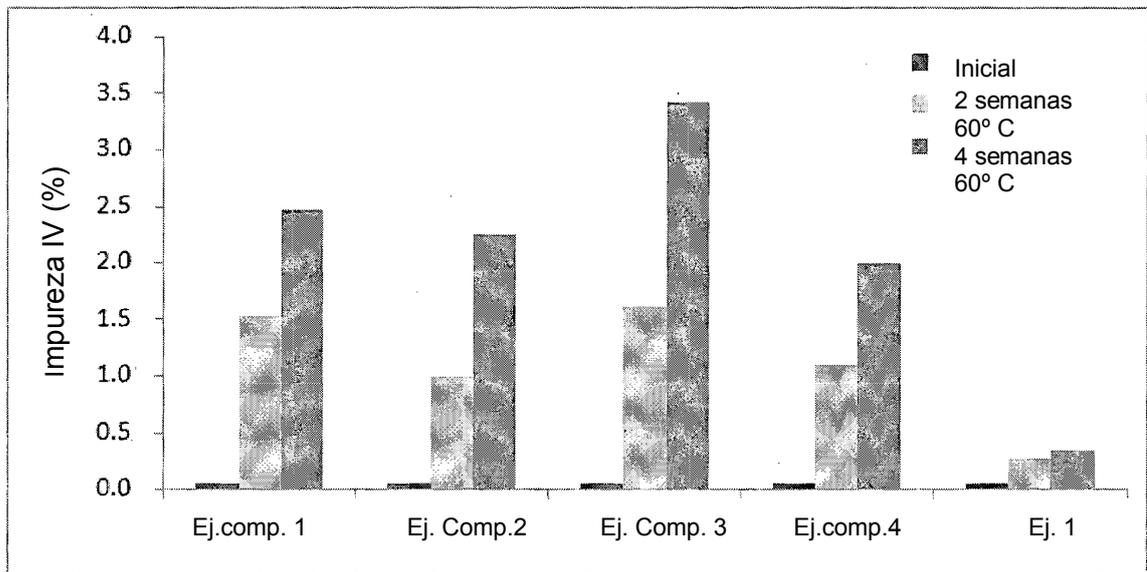


FIG. 3

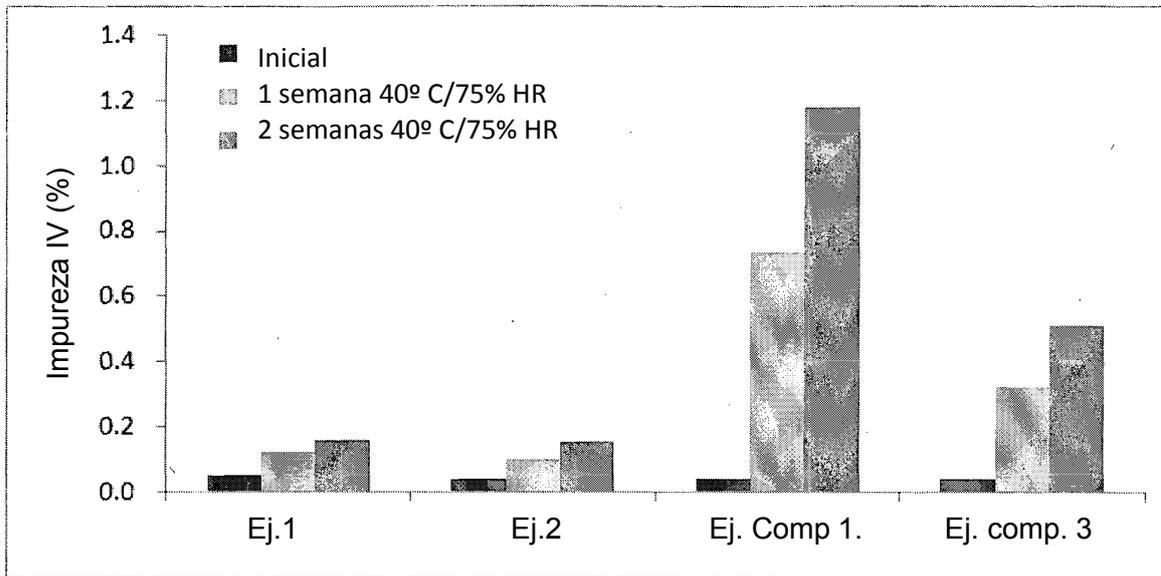


FIG. 4

