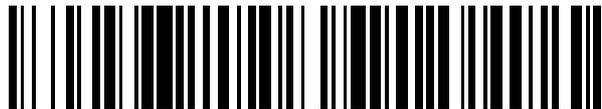


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 731**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2010 PCT/EP2010/063439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11032929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2010 E 10752585 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2477611**

54 Título: **Formulaciones de tabletas de la (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

18.09.2009 EP 09290716

12.07.2010 US 363382 P

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

20.07.2017

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

HAUCK, GERRIT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 731 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

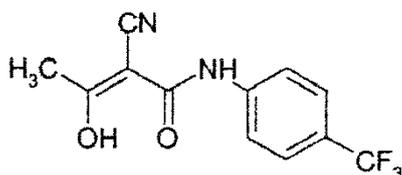
Formulaciones de tabletas de la (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico con estabilidad mejorada

CAMPO DEL INVENTO

- 5 El presente invento se refiere a unas composiciones farmacéuticas que se componen esencialmente de la (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico, corrientemente conocida como teriflunomida, a unos métodos de usar dichas composiciones para tratar a individuos que padecen de enfermedades autoinmunitarias, en particular del lupus eritematoso sistémico o de la enfermedad crónica de injerto contra anfitrión o de la esclerosis múltiple o de la artritis reumatoide. También se divulga un procedimiento para su preparación.

10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

La (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico tiene la estructura qu se ilustra en la Fórmula I:

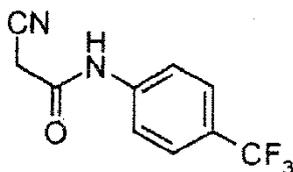


Formula I

- 15 El uso de la (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico para tratar la enfermedad crónica de injerto contra anfitrión se ha descrito en el documento de patente de los EE.UU. La patente de los EE.UU. 4.965,276 expedida el 23 de Octubre de 1990. La patente de los EE.UU. 5,459.163 expedida el 21 de Octubre de 1997 y la patente de los EE.UU. 5,679.709 expedida el 21 de Octubre de 1997 divulgan unas composiciones útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias, en particular el lupus eritematoso. Se ha mostrado que la teriflunomida produce efecto antiproliferativos en una amplia variedad de células inmunitarias y linajes de células (Cherwinski H. M., y colaboradores, J Pharmacol. Exp. Ther.1995;272:460-8; Prkash A., y colaboradores, Drugs 1999;58(6):1137-66; Bartlett R. R. y colaboradores, Agent Action 1991;32(1-2):10-21). Adicionalmente, ella inhibe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, que es una enzima esencial para la síntesis de pirimidinas (Bruneau J-M, y colaboradores, Biochem. J. 1998; 36:299-303). La patente europea 1381356 B1 divulga el uso de la teriflunomida para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la esclerosis múltiple, en donde dicho medicamento se administra por vía oral. El documento de solicitud de patente internacional WO 2007/118684 divulga unas composiciones farmacéuticas sólidas que contienen leflunomida, que incluyen un ácido orgánico o inorgánico, caracterizadas por una estabilidad mejorada. Dichas composiciones muestran una descomposición de la leflunomida para formar teriflunomida más ligera que en tabletas comerciales de Arava®. Se divulgan unas cantidades de teriflunomida que fluctúan entre 0,02 mg y 0,511 mg por tableta que contiene 10 mg de leflunomida. 30 Éstas son menos que un 0,35 % de teriflunomida con respecto a la masa total de la tableta, que es de 150 mg.

El documento US 2006/0024376 divulga métodos y composiciones útiles en aliviar o reducir la toxicidad asociada con la administración de leflunomida sin reducir la bioactividad, p.ej. sin reducir su actividad inmunosupresora, es decir utilizando un compuesto de pirimidina biodisponible para mejorar los efectos tóxicos causados por compuestos de leflunomida.

- 35 Se desarrolló una formulación farmacéutica sólida para la teriflunomida, destinada a usarse en estudios clínicos. Una de las observaciones que se hicieron durante los estudios de estabilidad fue un fuerte aumento en un degradante, que es la 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y tiene la estructura ilustrada en la Fórmula II



Formula II

Al almacenar a la temperatura ambiente, unos niveles de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida de hasta 0,2 % se alcanzan en la formulación farmacéutica sólida después de un almacenamiento durante 12 meses [tabletas con 7 mg de teriflunomida, envases de tipo blister de Al/PVC, almacenamiento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa {RH} 60 %]. Otro degradante podría ser la 4-trifluorometil-anilina.

- 5 Un objeto del presente invento es encontrar una formulación farmacéutica sólida para teriflunomida que no tenga las desventajas de unas concentraciones aumentadas de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida o 4-trifluorometil-anilina (4-TFMA).

10 Se ha encontrado que algunas formulaciones farmacéuticas sólidas para teriflunomida sin dióxido de silicio coloidal no tienen las desventajas mencionadas, que son un aumento limitado de la formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y una formación limitada de 4-TFMA.

Se ha encontrado adicionalmente que es ventajoso añadir un compuesto que reacciona de modo ácido a dicha formulación farmacéutica sólida para teriflunomida sin dióxido de silicio coloidal.

Se ha encontrado ventajoso adicionalmente añadir un compuesto que reacciona de modo ácido a unas formulaciones sólidas de teriflunomida que contienen dióxido de silicio coloidal.

15 SUMARIO DEL PRESENTE INVENTO

El presente invento es una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de 1 % a 30 % en peso : peso (p:p) de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma, de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante, de 0 % a 40 % en peso : peso de un aglutinante, de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante y el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes, con la condición de que dicha composición farmacéutica sólida no ha de contener dióxido de silicio coloidal.

25 También se describe una composición farmacéutica sólida que comprende aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante, aproximadamente de 0 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante, aproximadamente de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante, aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de un compuesto que reacciona de modo ácido y el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes.

30 También se describe una composición farmacéutica sólida que comprende aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante, aproximadamente de 0 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante, aproximadamente de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante, aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de un compuesto que reacciona de modo ácido, aproximadamente de 0,1 % a 0,5 % en peso : peso de dióxido de silicio coloidal y el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

35 La formulación de acuerdo con el invento proporciona por lo tanto una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de

- a) de 1 % a 30 % en peso : peso de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - b) de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante,
 - 40 c) de 0 % a 40 % en peso : peso de un aglutinante,
 - d) de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante y
 - e) el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes,
- con la condición de que dicha composición farmacéutica sólida no ha de contener dióxido de silicio coloidal.

45 Los términos usados en el presente contexto tienen los significados definidos en esta memoria descriptiva.

Un "dióxido de silicio coloidal" es una sílice ahumada de tamaño inferior al microscópico, también conocida como sílice pirógena. Es una sílice no cristalina, de grano fino, con una baja densidad y una alta área de superficie específica. El tamaño primario de las partículas es de 5 nm a 50 nm. Las partículas no son porosas y tienen una superficie específica de 50 m²/g a 600 m²/g. Ella se puede obtener por ejemplo bajo el nombre comercial Aeorsil 200 Pharma de Evonik Industries [Evonik Degussa GmbH, Inorganic Materials, Weissfrauenstraße 9, 60287 Frankfurt, Alemania] o bajo el nombre comercial CAB-O-SIL M-5P/5DP Cabot Corporation con sede en Boston, Massachusetts, E.E.U.U.

Un "degradante" se refiere a cualesquiera materiales basados en fármacos, que se han generado después de la producción de la forma de dosificación unitaria. El análisis de las impurezas y del degradante se realiza usando unas técnicas de HPLC de fase inversa en muestras extraídas, como es conocido en la especialidad.

5 Una "sal por adición básica farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal por adición básica orgánica o inorgánica no tóxica del compuesto teriflunomida. Unas bases inorgánicas ilustrativas que forman unas sales apropiadas incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, L-lisina o hidróxido de calcio.

Un "paciente" significa un animal de sangre caliente, tales como por ejemplo ratas, ratones, perros, gatos, cobayas y primates tales como seres humanos.

10 Los conceptos de "se trata" o "tratar" significan cualquier tratamiento incluyendo, pero sin limitarse a, aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas o bien sobre una base provisional o permanente, o bien impedir o decelerar la aparición de síntomas o la progresión del trastorno o de la condición que se menciona.

Una "cantidad efectiva terapéuticamente" significa una cantidad del compuesto, que es efectiva para tratar el trastorno o la condición que se menciona.

15 El concepto de "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Él incluye unos isómeros que son isómeros imágenes reflejadas (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral, que no son imágenes reflejadas uno de otro (diastereoisómeros).

20 El nombre de "teriflunomida" es el nombre genérico para el compuesto (Z)-(4'-trifluorometilfenil)-amida del ácido 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico. La "teriflunomida" se puede usar en la forma en la que ella es preparada químicamente, o puede ser sometida a un proceso que cambia la naturaleza física de las partículas. Por ejemplo, el material puede ser molido por cualquier proceso conocido en la especialidad. Unos Ejemplos no exclusivos de dichos procesos incluyen una molienda mecánica y una molienda en molino de chorros. Las partículas producidas o bien directamente a partir del proceso de preparar químicamente la teriflunomida o después de una operación de molienda proporcionan preferiblemente unos diámetros medios de partículas situados en el intervalo de 1 µm hasta 25 100 µm. Es ventajoso usar dichas partículas de teriflunomida de 1 µm a 100 µm en la preparación de la composición farmacéutica sólida, especialmente en una proporción de aproximadamente 1 % hasta 10 % en peso/peso de teriflunomida.

30 La síntesis de teriflunomida ha sido divulgada y se realiza por métodos que son bien conocidos por los expertos en la especialidad. Por ejemplo, la patente de los EE.UU. 5,990.141, expedida el 23 de Noviembre de 1999, divulga unos métodos de síntesis.

En otra forma de realización, el invento se refiere a una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de aproximadamente 2% hasta 15 % en peso : peso de teriflunomida y los otros componentes desintegrante, aglutinante, lubricante y diluyentes muestran la misma cantidad que se ha definido dentro de b) hasta e) anteriormente.

35 En otra forma de realización el invento se refiere a una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de aproximadamente 7 % hasta 15 % en peso : peso de un desintegrante y los otros componentes teriflunomida, aglutinante, lubricante y diluyentes muestran la misma cantidad que se ha definido dentro de a) y c) hasta e) anteriormente.

40 En otra forma de realización el invento se refiere a una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de aproximadamente 15 % hasta 35 % en peso : peso de un aglutinante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, lubricante y diluyentes muestran la misma cantidad que se ha definido dentro de a), b), d) y e) anteriormente.

45 En otra forma de realización el invento se refiere a una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de aproximadamente 0,1 % hasta 1,0 % en peso : peso de un lubricante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante y diluyentes muestran la misma cantidad que se ha definido dentro de a), hasta c) y e) anteriormente.

Ejemplos de desintegrantes son carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa sustituida en bajo grado, celulosa microcristalina, celulosa pulverulenta, croscarmellosa de sodio, metilcelulosa, polacrilina potásica, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio o una mezcla de uno o más de dichos desintegrantes.

Ejemplos de aglutinantes son goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa, alginato de sodio, almidón previamente gelatinizado, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o almidón de cereales y zeína o una mezcla de uno o más de dichos aglutinantes.

- 5 Ejemplos de lubricantes son estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y estearato de magnesio o una mezcla de uno o más de dichos lubricantes.

- 10 Ejemplos de diluyentes son celulosa, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, 1-O- α -D-glucopiranosil-D-manitol, palmitoestearato de glicerilo, un aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactitol, lactosa, monohidrato de lactosa, maltitol, manitol, maltodextrina, maltosa, almidón previamente gelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidones, sacarosa, talco y xilitol o una mezcla de uno o más de dichos diluyentes.

- 15 En otra forma de realización, el invento se refiere a una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente de 2 % a 15 % en peso : peso de teriflunomida, de 7 % a 15 % en peso : peso de un desintegrante seleccionado entre uno o más de los compuestos celulosa microcristalina o almidón glicolato de sodio, de 15 % a 35 % en peso : peso de un aglutinante seleccionado entre uno o más de los compuestos hidroxipropilcelulosa o almidón de maíz, de 0,1 a 1,0 % en peso : peso de un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio y comprendiendo el porcentaje remanente unos diluyentes seleccionados entre monohidrato de lactosa.

Se describe además una composición farmacéutica sólida que comprende:

- 20 A) aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma,
 B) aproximadamente de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante,
 C) aproximadamente de 0 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante,
 D) aproximadamente de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante,
 25 E) aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de un compuesto que reacciona de modo ácido y
 F) el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes.

- 30 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende desde aproximadamente 2 % a 15 % en peso : peso de teriflunomida, y los otros componentes desintegrante, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes B) hasta F) anteriores.

- 35 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende desde aproximadamente 7 % a 15 % peso : peso de un desintegrante y los otros componentes teriflunomida, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) y C) hasta F) anteriores.

- 40 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende desde aproximadamente 15 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A), B) y D) hasta F) anteriores.

- 45 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende desde aproximadamente 0,1 % a 1,0 % en peso : peso de un lubricante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta C), E y F) anteriores.

Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende desde aproximadamente 3 % a 20 % en peso : peso un compuesto que reacciona de modo ácido y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, lubricante y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta D) y F) anteriores.

- 50 Ejemplos de un compuesto que reacciona de modo ácido son ácido cítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido p-toluenosulfónico y unos ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico o el ácido 2-hidroxietanosulfónico o una mezcla de uno o más de dichos compuestos que
 55 reaccionan de modo ácido.

La teriflunomida se mezcla con dichos constituyentes desintegrante, aglutinante, lubricante y diluyentes para obtener la concentración de teriflunomida y de dichos otros componentes de acuerdo con el presente invento en la mezcla final, y finalmente se mezcla con un compuesto que reacciona de modo ácido.

5 La composición farmacéutica sólida que comprende los componentes A) hasta F) como se han definido anteriormente muestra un valor del pH de 4,5 a 2,0, cuando el agua se adsorbe a la composición farmacéutica o cuando se añade agua en pequeñas cantidades a la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica sólida que comprende los componentes A) hasta F) como se han definido más arriba muestra un valor del pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 2.

10 La determinación del pH se realiza suspendiendo una tableta en aproximadamente 1 ml de agua purificada. El valor del pH del material sobrenadante se determina con una sonda sensible al pH.

Se divulga además una composición farmacéutica sólida que comprende

- A) aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de teriflunomida, o una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 15 B) aproximadamente de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante,
- C) aproximadamente de 0 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante,
- D) aproximadamente de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante,
- E) aproximadamente de 1 % a 20 % en peso : peso de un compuesto que reacciona de modo ácido,
- F) aproximadamente de 0,1 % a 0,5 % en peso : peso de dióxido de silicio coloidal y
- 20 G) el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes.

25 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 2 % a 15 % en peso : peso de teriflunomida y los otros componentes desintegrante, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido, dióxido de silicio coloidal y diluyentes se presentan en las mismas cantidad que se ha definido bajo los epígrafes B) hasta G) anteriores.

30 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 7 % a 15 % en peso : peso de un desintegrante y los otros componentes teriflunomida, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido, dióxido de silicio coloidal y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) y C) hasta G) anteriores.

35 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 15 % a 30 % en peso : peso de un aglutinante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido, dióxido de silicio coloidal y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A), B) y D) hasta G) anteriores.

40 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 0,1 % a 1,0 % en peso : peso de un lubricante y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, un compuesto que reacciona de modo ácido, dióxido de silicio coloidal y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta C), E y G) anteriores.

45 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 3 % a 20 % en peso : peso un compuesto que reacciona de modo ácido y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, lubricante, dióxido de silicio coloidal y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta D) y F) y G) anteriores.

50 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 0,2 % a 0,4 % en peso : peso dióxido de silicio coloidal y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta E) y G) anteriores.

55 Se describe una composición farmacéutica sólida que comprende de aproximadamente 0,3 % en peso : peso dióxido de silicio coloidal y los otros componentes teriflunomida, desintegrante, aglutinante, lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y diluyentes se presentan en la misma cantidad que se ha definido bajo los epígrafes A) hasta E) y G) anteriores.

Teriflunomida se mezcla con dichos constituyentes desintegrante, aglutinante, lubricante, dióxido de silicio coloidal y diluyentes para obtener la concentración de teriflunomida y de dichos otros componentes de acuerdo con el presente invento en la mezcla final y finalmente se mezcla con un compuesto que reacciona de modo ácido. La composición farmacéutica sólida que comprende los componentes A) hasta G) como se han definido anteriormente muestra un valor del pH de 4,5 a 2,0, cuando el agua se adsorbe a la composición farmacéutica o cuando se añade agua en

pequeñas cantidades a la composición farmacéutica. La composición farmacéutica sólida que comprende los componentes A) hasta G) como se han definido anteriormente muestra un valor del pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 2.

5 Para proporcionar formulaciones de teriflunomida en formas apropiadas para la formación de una dosificación unitaria, la teriflunomida y los otros componentes de la composición farmacéutica sólida de acuerdo con el invento se pueden mezclar en forma de polvos. Esta mezcla se puede llevar a cabo usando cualquiera de las técnicas de mezcla que son conocidas en la especialidad. La mezcla se lleva a cabo preferiblemente usando un mezclador de alta cizalladura, un mezclador en V (u otro mezclador de doble envoltura), un mezclador de compartimentos o un mezclador-agitador Turbula. La mezcla se lleva a cabo típicamente en primer lugar sin la adición de un lubricante durante un tiempo suficiente para asegurar una completa mezcla. En este punto, el lubricante se añade típicamente seguido por una corta mezcla adicional (durante aproximadamente 1-10 minutos). Una vez que se ha producido la mezcla, se producen formas de dosificación unitarias por medio de unos procedimientos conocidos en la especialidad. Preferiblemente, las formas de dosificación unitarias se producen en prensas giratorias para comprimir tabletas o en máquinas de relleno de cápsulas. Las formas de dosificación preparadas de esta manera pueden luego ser revestidas opcionalmente con una película diseñada para proporcionar facilidad de deglución, un aspecto patentado o de identificación y/o una protección de la forma de dosificación.

Alternativamente unos procedimientos preferidos para preparar una granulación en húmedo de teriflunomida y los otros componentes de la composición farmacéutica sólida comprenden las siguientes etapas:

- 20 (a) mezclar teriflunomida con un diluyente y opcionalmente alguna cantidad o la totalidad de los excipientes remanentes necesarios para la composición final. Estos otros excipientes pueden incluir aglutinantes, un desintegrante, un lubricante, un compuesto que reacciona de modo ácido y sílice coloidal;
- 25 (b) añadir un disolvente para granulación mientras que el material procedente de la etapa (a) se está sometiendo a cizalladura. Unos preferidos disolventes para granulación incluyen agua, etanol, isopropanol y combinaciones de los mismos. Otros ingredientes se pueden añadir al disolvente para granulación como es conocido en la especialidad. Ejemplos de tales aditivos son aglutinantes, compuestos que reaccionan de modo ácido, agentes humectantes, estabilizadores y tampones. El disolvente puede ser aplicado por cualquier técnica conocida en la especialidad. Unos métodos preferidos para aplicar el disolvente mientras que está confiriendo cizalladura incluyen una granulación con alta cizalladura, una granulación con baja cizalladura, una granulación en lecho fluido y una granulación por extrusión
- 30 (c) opcionalmente, el material procedente de la etapa (b) puede ser molido, triturado o tamizado. Este material húmedo es luego secado usando preferiblemente una desecación por aire, una desecación en lecho fluido, una desecación en estufa o desecación por microondas. La desecación se lleva a cabo preferiblemente de manera tal que la temperatura de desecación no supere el valor de aproximadamente 60°C;
- 35 (d) opcionalmente este material es luego molido o tamizado;
- (e) el material es luego mezclado con unos excipientes adicionales; y
- 40 (f) la composición es conformada opcionalmente como una forma de dosificación unitaria, preferiblemente una tableta o una capsula.

45 Las formas de dosificación preparadas de esta manera pueden luego ser opcionalmente revestidas con una película diseñada para proporcionar facilidad de deglución, un aspecto patentado o de identificación y/o una protección de la forma de dosificación.

La forma de dosificación final es luego envasada usando procedimientos conocidos en la especialidad. Para el presente invento, el envasado se realiza preferiblemente en la forma de envases de tipo blister de conformación en frío del tipo de lámina-lámina, envases de tipo blister de material plástico o botellas cerradas herméticamente con o sin desecante. Para envases de tipo blister se prefieren unos materiales de envasado con una permeabilidad al vapor de agua situada por debajo de 0,25 g/m²/día.

55 La composición farmacéutica sólida de acuerdo con el invento se puede administrar en cualquier forma o modalidad que haga que el compuesto esté biodisponible en cantidades terapéuticamente efectivas, incluyendo las vías oral, sublingual, bucal, transdérmica, intranasal, rectal, tópica y similares. Un experto en la especialidad de preparar formulaciones puede determinar la forma apropiada y la modalidad de administración dependiendo de la enfermedad característica particular que se haya de tratar, del estadio de la enfermedad, de la condición del paciente y otras circunstancias relevantes. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co. (1990).

La composición farmacéutica sólida de acuerdo con el invento se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en la forma de tabletas, troscos, cápsulas, obleas, gomas de mascar y similares.

Otras formas de unidades de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo en forma de revestimientos. Así, unas tabletas o píldoras se pueden revestir con unos revestimientos no funcionales tales como revestimientos basados en hipromelosa, un azúcar, goma laca u otros agentes de revestimiento entérico.

- 5 El intervalo de dosificación en el que la teriflunomida exhibe su aptitud para actuar terapéuticamente puede variar dependiendo de su severidad, del paciente, de otros estados patológicos subyacentes que el paciente está padeciendo, y de otras medicaciones que se puedan administrar concurrentemente al paciente. Generalmente la teriflunomida exhibirá sus actividades terapéuticas en unas dosificaciones comprendidas entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal del paciente/día y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente/día.
- 10 La composición farmacéutica sólida de acuerdo con el invento es apropiada, por ejemplo, para tratar sucesos inmunológicos agudos tales como sepsis, alergia, reacciones de injerto contra anfitrión y reacciones de anfitrión contra injerto, una enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple, psoriasis, asma, urticaria, rinitis y uveítis, enfermedades cancerosas tales como cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de ovario, sarcoma, sarcoma de Kaposi, meningioma, cáncer intestinal, cáncer de ganglios linfáticos, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata o cáncer de piel.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran los métodos preferidos por los autores del invento para preparar y usar las composiciones farmacéuticas del presente invento.

EJEMPLOS

- 20 Ejemplo 1 Procedimiento de producción
Líquido para granulación:
La hidroxipropil celulosa 7,5 mPa*s (HPC) y el ácido cítrico monohidrato se disuelven en 219,3 g de agua purificada y se agitan durante por lo menos 30 min. La concentración de HPC en la solución final es de 6,4 % en relación con la masa de agua, independientemente de la cantidad de ácido cítrico añadido. (tabla 1).

25 Tabla 1 Composiciones de líquido de granulación

Masa de ácido cítrico / tableta	Masa de ácido cítrico [g]	Masa de hidroxipropil celulosa [g]	Masa de agua [g]	Masa total [g]
0 mg de ácido cítrico	0	14	219,3	233,3
2,5 mg de ácido cítrico	10	14	219,3	243,3
5 mg de ácido cítrico	20	14	219,3	253,3
20 mg de ácido cítrico	80	14	219,3	313,3
25 mg de ácido cítrico	100	14	219,3	333,3

Tabletas

1. La teriflunomida, la lactosa o el manitol (0C y 0D), el almidón de maíz y si fuese necesario el ácido cítrico monohidrato (1 D y 1J) se mezclan durante 5 min en un granulador de lecho fluido (UNI-Glatt, aleta 25 %, temperatura del aire de entrada ~23°C, intervalo de agitación 30 s, agitación 5 s).
- 30 2. La mezcla resultante se granula con una solución de HPC y si fuese necesario con ácido cítrico en un granulador de lecho fluido (UNI Glatt, aleta 25-30%, temperatura del aire de entrada 60°C, intervalo de agitación 60 s, agitación 5 s, caudal de pulverización ~12,5 g/min, presión del aire de atomización 1 bar, diámetro de tobera 0,8 mm). Duración aprox. 25 min
- 35 3. Los gránulos se secan en un granulador de lecho fluido durante aprox. 20 min (UNI Glatt, aleta 25-30 %, temperatura del aire de entrada 60°C, intervalo de agitación 60 s, agitación 5 s).
4. Los gránulos se calibran a través de un tamiz de 1 mm y se lubrican con celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y si fuese necesario con dióxido de silicio coloidal (Ejemplos 1 F - 1J) en un mezclador Turbula [recipiente de vidrio con una capacidad de 2 l] durante 5 min.
- 40 5. Después de la adición de estearato de magnesio, la mezcla se remueve durante otro minuto en un mezclador Turbula [recipiente de vidrio con una capacidad de 2 l].

La mezcla final es comprimida a la forma de tabletas en una prensa de un solo punzón Korsch EK0.

La composición química de las composiciones farmacéuticas sólidas preparadas se da en las Tablas 1, 2 y 3.

45

Tabla 1:

Composición de tabletas de teriflunomida con y sin dióxido de silicio coloidal (0A hasta 0D)				
Ejemplo	0A	0B*	0C*	0D
Teriflunomida [mg]	7,000	7,000	7,000	7,000
Lactosa mono-hidrato [mg]	81,000	81,000	xx	Xx
Manitol [mg]	Xx	xx	101,0	101,0
Almidón de maíz [mg]	40,000	40,000	20,00	20,00
Hidroxipropil celulosa [mg]	3,500	3,500	3,500	3,500
Masa de los gránulos [mg]	131,500	131,500	131,500	131,500
Celulosa microcristalina [mg]	10,500	10,000	10,000	10,500
Almidón glicolato de sodio [mg]	7,500	7,500	7,500	7,500
Dióxido de silicio coloidal [mg]	xx	0,500	0,500	Xx
Estearato de magnesio [mg]	0,500	0,500	0,500	0,500
Masa total [mg]	150,000	150,000	150,000	150,000
Dimensiones de las tabletas	biconvexas redondas de 7 mm			
En la anterior Tabla "xx" significa que no se añade el componente				
*: no es de acuerdo con el invento				

Tabla 2:

Composición de tabletas de teriflunomida acidificada con ácido cítrico y sin dióxido de silicio coloidal (que no es de acuerdo con el invento)				
Ejemplo	1A	1B	1C	1D
Teriflunomida [mg]	7,000	7,000	7,000	7,000
Lactosa mono-hidrato [mg]	78,500	78,000	65,000	65,000
Almidón de maíz [mg]	40,000	38,000	31,000	31,000
Ácido cítrico (sólido) [mg]	xx	Xx	xx	5,000
Ácido cítrico (disuelto) [mg]	2,500	5,000	25,000	20,000
Hidroxipropil celulosa [mg]	3,500	3,500	3,500	3,500
Masa de gránulos [mg]	131,500	131,500	131,500	131,500
Celulosa microcristalina [mg]	10,500	10,500	10,500	10,500
Almidón glicolato de sodio [mg]	7,500	7,500	7,500	7,500
Dióxido de silicio coloidal [mg]	xx	xx	xx	xx
Estearato de magnesio [mg]	0,500	0,500	0,500	0,500
Masa total [mg]	150,000	150,000	150,000	150,000

Composición de tabletas de teriflunomida acidificada con ácido cítrico y sin dióxido de silicio coloidal (que no es de acuerdo con el invento)				
Ejemplo	1A	1B	1C	1D
pH de la tableta	3,3	2,9	2,2	2,2
Dimensiones de las tabletas	biconvexas redondas de 7 mm			
En la anterior Tabla "xx" significa que no se añade el componente				

Tabla 3:

Composición de tabletas de teriflunomida acidificada con ácido cítrico y con dióxido de silicio coloidal (no es de acuerdo con el invento)				
Ejemplo	1G	1H	1I	1J
Teriflunomida [mg]	7,000	7,000	7,000	7,000
Lactosa mono-hidrato [mg]	78,500	78,000	65,000	65,000
Almidón de maíz [mg]	40,000	38,000	31,000	31,000
Ácido cítrico (sólido) [mg]	xx	xx	xx	5,000
Ácido cítrico (disuelto) [mg]	2,500	5,000	25,000	20,000
Hidroxipropil celulosa [mg]	3,500	3,500	3,500	3,500
Masa de gránulos [mg]	131,500	131,500	131,500	131,500
Celulosa microcristalina [mg]	10,000	10,000	10,000	10,000
Almidón glicolato de sodio [mg]	7,500	7,500	7,500	7,500
Dióxido de silicio coloidal [mg]	0,500	0,500	0,500	0,500
Estearato de magnesio [mg]	0,500	0,500	0,500	0,500
Masa total [mg]	150,000	150,000	150,000	150,000
pH de la tableta	3,5	2,9	2,1	2,1
Dimensiones de las tabletas	biconvexas redondas de 7 mm			
En la anterior Tabla "xx" significa que no se añade el componente				

Ejemplo 2 Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida

5 Producción de las tabletas

Las tabletas se producen de acuerdo con el procedimiento de producción dado en el Ejemplo 1. La composición de las tabletas se da en las Tablas 1, 2 y 3.

10

Almacenamiento de las tabletas

Las muestras se almacenan durante hasta 6 meses a 25°C/60 % de HR (humedad relativa), 30°C/65 % de HR, 40°C/75 % de HR en unas botellas de HDPE cerradas herméticamente por inducción [botellas de boca ancha,

ES 2 625 731 T3

capacidad 45 ml, de color blanco, redondas, con cierre hermético por inducción y caperuza roscada resistente a la acción de los niños] y a 40°C y una HR de 75 % en botellas de vidrio abiertas. Las botellas se almacenan en posición erguida.

Análisis de las muestras

5

Las tabletas se analizan por HPLC para determinar su contenido.

El contenido de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas acidificadas con ácido cítrico con o sin dióxido de silicio coloidal se da en la Tabla 4.

Tabla 4:

Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas con y sin dióxido de silicio coloidal (0A y 0B) y en tabletas acidificadas sin dióxido de silicio coloidal (1A hasta 1 D)							
Ejemplo	Condiciones de almacenamiento	1A*	1B*	1C*	1D*	0A	0B (Referencia)
Mes		2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida [%]					
0	Iniciales						
	Media	0,0130	0,0105	0,0123	0,0111	0,0143	0,0302
	RSD	10,1030	14,718	3,5217	17,0451	3,5157	3,8501
1	40°C/HR 75 %						
	Media	0,0383	0,0449	0,0699	0,0481	0,0353	0,0919
	RSD	0,7039	1,6998	33,095	0,6950	2,7145	1,7791
1	40°C/HR 75 %, abiertas						
	Media	0,1360	0,1490	0,0664	0,0683	0,0863	0,1283
	RSD	0,9016	1,4720	1,7785	2,5879	2,3490	2,0459
3	25°C/HR 60 %						
	Media	0,0274	0,0196	0,0267	0,0194	0,0242	0,0431
	RSD	14,7830	5,3867	4,8454	5,4754	2,4537	2,4995
3	30°C/HR 65 %						
	Media	0,0378	0,0323	0,0438	0,0347	0,0351	0,0656
	RSD	8,8841	7,1005	3,4361	4,9873	7,4946	2,8880
3	40°C/HR 75 %						
	Media	0,1390	0,1535	0,1091	0,1029	0,0807	0,1821
	RSD	1,7326	2,5300	1,6702	0,6768	5,4502	1,0879
3	40°C/HR 75 %, abiertas						
	Media	0,3006	0,3306	0,1509	0,1534	0,2107	0,2461
	RSD	0,5967	0,6505	1,2309	0,6459	1,9609	2,3632
6	25°C/HR 60 %						
	Media	0,0645	0,0341	0,0500	0,0369	0,0411	0,0824

Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas con y sin dióxido de silicio coloidal (0A y 0B) y en tabletas acidificadas sin dióxido de silicio coloidal (1A hasta 1 D)

Ejemplo	Condiciones de almacenamiento	1A*	1B*	1C*	1D*	0A	0B (Referencia)
	RSD	4,3042	11,6345	4,5263	3,1312	3,6245	2,8094
6	30°C/HR 65 %						
	Media	0,0414	0,0689	0,0645	0,0694	0,0562	0,1396
	RSD	7,4586	4,2140	2,5329	4,2497	8,4947	1,2221
6	40°C/HR 75 %						
	Media	0,2920	0,3592	0,1846	0,1829	0,1542	0,4149
	RSD	2,2691	1,7286	1,5597	1,9427	2,0578	1,3660
6	40°C/HR 75 % abiertas						
	Media	0,6769	0,7200	0,2635	0,2799	0,4447	0,6194
	RSD	0,3538	0,5624	0,8745	0,9602	1,2102	0,8003

* no es de acuerdo con el invento

"RSD" significa desviación típica relativa, en ingles relative standard deviation

((desviación típica de la matriz X) = 100 / (promedio de la matriz X) = desviación típica relativa).

"RH" significa humedad relativa, la humedad relativa de una mezcla de aire y agua es definida como la relación de la presión parcial de vapor de agua en la mezcla a la presión de vapor saturado de agua a una temperatura prescrita.

En cada tanda se determinan 4 muestras al comienzo (0 meses) y después de 1, 3 y 6 meses. Solamente se muestran la media y la RSD de las muestras ensayadas.

El contenido de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas acidificadas con ácido cítrico y con dióxido de silicio coloidal se da en la Tabla 5,

5

Tabla 5:

Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas acidificadas con dióxido de silicio coloidal (no es de acuerdo con el invento)

Ejemplo	Condiciones de almacenamiento	1G	1H	1I	1J
Mes		2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida [%]			
0	Iniciales				
	Media	0,0273	0,0215	0,0116	0,0120
	RSD	1,5419	10,1026	7,7747	2,1246
1	40°C/HR 75 %				
	Media	0,0741	0,0704	0,0322	0,0416
	RSD	1,3713	5,4415	5,6604	1,2491
1	40°C/HR 75 % abiertas				
	Media	0,1561	0,1683	0,0616	0,0692
	RSD	1,1244	1,3425	0,9626	4,3785
3	25°C/HR 60 %				
	Media	0,0356	0,0303	0,0140	0,0171
	RSD	5,9774	9,5942	5,4163	7,1324

Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en tabletas acidificadas con dióxido de silicio coloidal (no es de acuerdo con el invento)					
Ejemplo	Condiciones de almacenamiento	1G	1H	1I	1J
3	30°C/HR 65 %				
	Media	0,0496	0,0461	0,0232	0,0261
	RSD	5,4842	12,4861	6,2709	6,3572
3	40°C/HR 75 %				
	Media	0,1558	0,1664	0,0715	0,0867
	RSD	2,8099	2,1597	1,6357	3,4267
3	40°C/HR 75 %, abiertas				
	Media	0,3061	0,3181	0,1198	0,1346
	RSD	0,9992	1,2165	3,0218	2,1899
6	25°C/HR 60 %				
	Media	0,0703	0,0650	0,0274	0,0362
	RSD	2,1623	1,1513	3,6860	6,7916
6	30°C/HR 65 %				
	Media	0,1099	0,1144	0,0511	0,0513
	RSD	2,0462	2,1572	3,0849	5,2812
6	40°C/HR 75 %				
	Media	0,3751	0,4286	0,1627	0,1768
	RSD	1,0971	1,0910	1,1734	0,4281
6	40°C/HR 75 %, abiertas				
	Media	0,7496	0,7840	0,2765	0,2941
	RSD	0,1725	0,6620	1,0646	0,4167

En cada tanda se determinan 4 muestras al comienzo (0 meses) y después de 1, 3 y 6 meses. Solamente se muestran la media y la RSD de las muestras tratadas.

Después de un almacenamiento durante 3 ó 6 meses en las condiciones de almacenamiento en botellas de HDPE más arriba identificadas, unas tabletas de teriflunomida que contienen 25 mg de ácido cítrico, lubricadas con o sin dióxido de silicio coloidal [Ejemplos 1C, D, I, J] y unas tabletas de teriflunomida que no contienen ácido cítrico pero han sido lubricadas sin dióxido de silicio coloidal (Ejemplo 0A) manifiestan una formación significativamente reducida de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en comparación con tabletas de teriflunomida que contienen dióxido de silicio coloidal (Ejemplo 0B). En botellas de HDPE cerradas herméticamente por inducción, el efecto estabilizador del ácido cítrico es más pronunciado en la presencia de dióxido de silicio coloidal.

Las determinaciones de teriflunomida, 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y 4-TFMA se realizan por un sistema de cromatografía en fase líquida de alto rendimiento en gradiente (HPLC) constituido como sigue:

Fase estacionaria: Purospher STAR RP18e (3µm)

Material de la columna: Acero inoxidable

Longitud de la columna: 125 mm

Diámetro interno de la columna: 4,0 mm

Equilibrado de la columna: La columna se debe de enjuagar con la fase móvil B durante por lo menos 15 min con un caudal de 1,0 ml/min

Fase móvil

El tampón se prepara por la transferencia de 50 mmol (4,2 g) de acetato de sodio, 50 mmol (2,9 g) de cloruro de sodio a una botella de vidrio para fases móviles y por la adición de 1.000 ml de agua. Se ajusta el pH a 6,5 con ácido acético glacial usando un dispositivo medidor del pH.

5

Fase móvil A		Fase móvil B	
Tampón pH 6,5	900 ml	Tampón pH 6,5	100 ml
Acetonitrilo	100 ml	Acetonitrilo	900 ml

Gradiente:

Tiempo [minutos]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0	100	0
0 a 20	52	48
20 a 25	0	100
25 a 26	100	0
26 a 30	100	0

	Proceso
Caudal:	1,0 ml/minute
Caída de presión esperada:	220 bar
Volumen de inyección:	10 µl
Temperatura del muestreador automático:	Temperatura ajustada del muestreador automático a +15°C
Temperatura de la columna:	Temperatura ajustada del horno a +20°C
Detección:	249 nm (UV)
Tiempo de reporte típico:	25 minutos
Tiempo total típico de una carrera:	30 minutos

10

Tiempos de retención:

Teriflunomida	aproximadamente 15,0 minutos
2-Ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	aproximadamente 19,3 minutos
4-TFMA	aproximadamente 19,8 minutos

Ejemplo 3 Determinación del pH de las tabletas

15

La determinación del pH se realiza suspendiendo una tableta en aproximadamente 1ml de agua purificada. Después de la desintegración de la tableta y de la sedimentación del contenido de materiales sólidos, el pH del material sobrenadante se determina con una sonda sensible al pH. El resultado medio de dos tabletas individuales se informa como el pH de una tableta (véanse Tablas 2 y 3).

Ejemplo 4 Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y 4-TFMA en tabletas de teriflunomida con y sin dióxido de silicio coloidal

Producción de las tabletas

20

Las tabletas se preparan de acuerdo con el procedimiento de producción dado en el Ejemplo 1. La composición de las tabletas se da en la Tabla 1.

Almacenamiento de las tabletas

En un estudio adicional de estabilidad, las muestras se almacenan durante 6 meses a 40°C/RH 75 % en botellas de HDPE cerradas herméticamente por inducción (botella de boca ancha) capacidad 60 ml, color blanco, redondas con

cierre hermético por inducción y caperuzas roscadas resistentes a los niños]. Las botellas se almacenan en posición erguida.

Análisis de las muestras

5 Las tabletas se analizan para detectar impurezas relacionadas por una HPLC (usando el método descrito más arriba).

Los contenidos de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y de 4-TFMA después de un almacenamiento durante 6 meses a 40°C/RH 75 % en tabletas con y sin dióxido de silicio coloidal se dan en la Tabla 6.

10 Tabla 6 Formación de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y de 4-TFMA en tabletas con y sin dióxido de silicio coloidal (0A y 0B)

Ejemplo	Condiciones de almacenamiento	0A	0B*	0C*	0D
Mes		2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida [%]			
0	Iniciales				
	Media	0,004	0,013	0,008	0,002
	RSD	0,191	0,026	0,010	0,320
6	40°C/HR 75 %				
	Media	0,213	0,543	0,600	0,241
	RSD	0,006	0,001	0,001	0,001
Mes		4-TFMA [ppm]			
0	Iniciales				
	Media	0,00	0,00	0,00	0,00
	RSD	-	-	-	-
6	40°C/HR 75 %				
	Media	28	57	48	22
	RSD	0,049	0,035	0,244	0,050

*: no es de acuerdo con el invento.

15 Después de un almacenamiento durante 6 meses en las condiciones de almacenamiento más arriba identificadas en botellas de HDPE, unas tabletas de teriflunomida lubricadas sin dióxido de silicio coloidal (Ejemplos 0A y 0D) presentan una formación significativamente reducida de 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en comparación con unas tabletas de teriflunomida que contienen dióxido de silicio coloidal (Ejemplos 0B y 0C). Además, la formación de 4-TFMA es reducida grandemente en unas tabletas que no contienen dióxido de silicio coloidal (Ejemplos 0A y 0D) en comparación con unas tabletas lubricadas con dióxido de silicio coloidal ((Ejemplos 0B y 0D).

20 La determinaciones de teriflunomida y 2-ciano-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida y 4-TFMA se realizan por un sistema de cromatografía de fase líquida de alto rendimiento en gradiente (HPLC) tal como se ha descrito en el Ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que se compone esencialmente
 - a) de 1 % a 30 % en peso : peso de teriflunomida o de una sal por adición básica farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - 5 b) de 5 % a 20 % en peso : peso de un desintegrante,
 - c) de 0 % a 40 % en peso : peso de un aglutinante,
 - d) de 0,1 % a 2 % en peso : peso de un lubricante y
 - e) del porcentaje remanente que comprende unos diluyentes,
 con la condición de que dicha composición farmacéutica sólida no ha de contener dióxido de silicio coloidal.
- 10 2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho desintegrante se selecciona entre el conjunto que se compone de carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa sustituida en bajo grado, celulosa microcristalina, celulosa pulverulenta, croscarmellosa de sodio, metilcelulosa, polacrilina potásica, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio o una mezcla de uno o más de dichos desintegrantes.
- 15 3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho desintegrante se selecciona entre el conjunto que se compone de hidroxipropil celulosa sustituida en bajo grado, celulosa microcristalina, celulosa pulverulenta, croscarmellosa de sodio, almidón glicolato de sodio o una mezcla de uno o más de dichos desintegrantes..
- 20 4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho aglutinante se selecciona entre el conjunto que se compone de goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa, alginato de sodio, almidón previamente gelatinizado, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o almidón de cereales y zeína o una mezcla de uno o más de dichos aglutinantes
- 25 5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicho aglutinante se selecciona entre el conjunto que se compone de hidroxipropilcelulosa, dextrina, hidroxipropil metilcelulosa, almidón previamente gelatinizado, almidón de patata, almidón de maíz o almidón de cereales y zeína o una mezcla de uno o más de dichos aglutinantes..
- 30 6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho lubricante se selecciona entre el conjunto que se compone de estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y estearato de magnesio o una mezcla de uno o más de dichos lubricantes.
- 35 7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6 en la que dicho lubricante se selecciona entre el conjunto que se compone de estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio o una mezcla de uno o más de dichos lubricantes.
- 40 8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho diluyente se selecciona entre el conjunto que se compone de celulosa, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, 1-O- α -D-glucopiranosil-D-manitol, palmitoestearato de glicerilo, un aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactitol, lactosa, mono-hidrato de lactosa, maltitol, manitol, maltodextrina, maltosa, almidón previamente gelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidones, sacarosa, talco y xilitol o una mezcla de uno o más de dichos diluyentes.
- 45 9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 8 en la que dicho diluyente se selecciona entre el conjunto que se compone de lactosa, mono-hidrato de lactosa, manitol y almidones o una mezcla de uno o más de dichos diluyentes.
- 50 10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición está revestida.
11. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 10, que es una tableta o píldora con un revestimiento basado en hipromelosa.
12. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, que se compone esencialmente de
 - (a) 2 % a 15 % en peso : peso de teriflunomida,

- (b) 7 % a 15 % en peso : peso de un desintegrante seleccionado entre uno o más de celulosa microcristalina o almidón glicolato de sodio,
- (c) 15 % a 35 % en peso : peso de un aglutinante seleccionado entre uno o más de hidroxipropilcelulosa o almidón de maíz,
- 5 (d) 0,1 % a 1,0 % en peso : peso de un lubricante seleccionado de estearato de magnesio y
- (e) el porcentaje remanente que comprende unos diluyentes seleccionados de lactosa mono-hidrato.

10 13. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 12, destinada a usarse en el tratamiento de sepsis, alergia, reacciones de injerto contra anfitrión, reacciones de anfitrión contra injerto, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, asma, urticaria, rinitis, uveítis, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de ovario, sarcoma, sarcoma de Kaposi, meningioma, cáncer intestinal, cáncer de ganglios linfáticos, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata o cáncer de piel.