

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 930**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2007 PCT/SE2007/000736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2008 WO08024045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2007 E 07794121 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2056832**

54 Título: **Composiciones, adecuadas para administración oral, que comprenden un derivado de triazolo [4, 5-d]pirimidina**

30 Prioridad:

21.08.2006 US 823083 P

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

21.07.2017

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

BANKS, SIMON

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

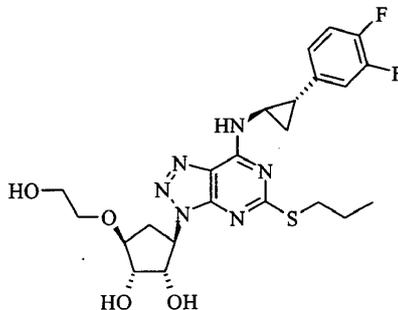
ES 2 625 930 T3

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

Composiciones, adecuadas para administración oral, que comprenden un derivado de triazolo [4, 5-d]pirimidina

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas y más particularmente con una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I):



(I)

El compuesto de la fórmula (I) convencionalmente se nombra {1*S*-[1 α ,2 α ,3 β (1*S**,2*R**),5 β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol y en lo sucesivo se mencionará como el 'Agente'.

El agente se divulga como un antagonista del receptor ADP en la Solicitud de Patente Internacional número PCT/SE99/02256 (número de publicación WO00/34283) y Solicitud de Patente Internacional número PCT/SE01/01239 (número de publicación WO01/92262). Se ha encontrado que la adenosina 5'-difosfato (ADP) actúa como un mediador clave de la trombosis. La agregación de plaquetas inducida por ADP está mediada por el receptor tipo P_{2T} localizado sobre la membrana plaquetaria. El receptor P_{2T} (también conocido como P_{2Y}_{ADP} o P_{2T}_{AC}) está implicado principalmente en la mediación de agregación/activación plaquetaria y es un receptor acoplado a proteína G que está aún sin clonar. Las características farmacológicas de este receptor se han descrito, por ejemplo, en las referencias de Humphries et al., Br. J. Pharmacology (1994), 113, 1057-1063, y Fagura et al., Br. J. Pharmacology (1998) 124, 157-164. Se ha demostrado que los antagonistas en este receptor ofrecen mejoras significativas sobre otros agentes antitrombóticos (véase J. Med. Chem. (1999) 42, 213).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administración oral. Una de las cualidades que es deseable en una composición farmacéutica adecuada para administración oral es la biodisponibilidad. La biodisponibilidad de un fármaco es la cantidad relativa de una dosis administrada que alcanza la circulación sistémica en una forma inalterada. Por lo tanto, la biodisponibilidad es importante para determinar la concentración terapéuticamente activa en el sitio de acción. Tanto la liberación de fármaco de la formulación como la estabilidad de la formulación afectarán su biodisponibilidad. Por lo tanto, es importante que la formulación del fármaco libere sustancialmente todo el fármaco. (Véase Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, 2002, Churchill Livingstone). La biodisponibilidad se puede medir utilizando pruebas conocidas en la técnica, por ejemplo utilizando un aparato de disolución estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y un medio de disolución 'bio relevante' estándar, por ejemplo FaSSiF (*Pharm Res.* 17: 439-444, 2000).

Existen composiciones farmacéuticas que contienen el Agente que retienen algo del Agente y por lo tanto reducen su biodisponibilidad.

Ahora hemos descubierto una nueva composición farmacéutica del Agente que tiene propiedades ventajosas y que resuelve uno o más de los problemas asociados con la formulación del Agente. En un primer aspecto hemos descubierto una composición farmacéutica que es adecuada para administración oral y que libera sustancialmente todo el Agente. En un aspecto, la composición farmacéutica libera por lo menos el 90% del Agente. En otro aspecto, la composición farmacéutica libera por lo menos el 95% del Agente. En aún otro aspecto, la composición farmacéutica libera por lo menos el 97% del Agente.

De acuerdo con lo anterior, la invención es una composición farmacéutica que comprende:

el Agente;

un relleno que es una mezcla de manitol y dihidrato de fosfato de calcio dibásico,

un aglutinante que es hidroxipropil celulosa,

ES 2 625 930 T3

un desintegrante que es glicolato de almidón de sodio,
y uno o más lubricantes.

Un relleno es un relleno que es sustancialmente soluble en agua a temperatura ambiente. Un relleno 'insoluble' es un relleno que tiene baja o lenta solubilidad en agua a temperatura ambiente.

5 La composición farmacéutica contiene por lo menos un relleno 'soluble' que es manitol.

La composición farmacéutica contiene uno o más rellenos 'insolubles' que es dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene uno o más rellenos 'solubles'. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene un relleno 'soluble'.

10 En un aspecto la composición farmacéutica contiene uno o más rellenos 'insolubles'. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene un relleno 'insoluble'.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene uno o más aglutinantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene un aglutinante.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene uno o más desintegrantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene un desintegrante.

15 En un aspecto la composición farmacéutica contiene uno o más lubricantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene un lubricante.

En otro aspecto, el relleno es una mezcla de manitol y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

El relleno 'soluble' es manitol.

El relleno 'insoluble' es dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

20 El aglutinante es hidroxipropil celulosa.

El desintegrante es glicolato de almidón de sodio.

Excipientes convencionales adicionales que se pueden agregar incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, antiadherentes o deslizantes.

25 Otros lubricantes adecuados y excipientes adicionales que se pueden utilizar se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Edition, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, 1975.

30 Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearil fumarato de sodio.

En un aspecto, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. En otro aspecto, el lubricante es estearato de magnesio.

35 En un aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 1 hasta 50% en peso del Agente. En particular contiene 20 a 45% en peso del Agente.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 1 hasta 90% en peso de relleno. En particular, contiene 20 a 70% en peso de relleno.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 1 hasta 70% en peso de relleno 'soluble'. En particular, contiene 20 a 45% en peso de relleno 'soluble'.

40 En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 1 hasta 30% en peso de relleno 'insoluble'. En particular contiene 10 a 30% en peso de relleno 'insoluble'.

ES 2 625 930 T3

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 2 a 8% en peso de aglutinante. En particular, contiene 3 a 6% en peso de aglutinante.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene desde 2 a 6% en peso de desintegrante.

- 5 Se apreciará que un excipiente particular puede actuar como un aglutinante y un relleno, o como un aglutinante, un relleno y un desintegrante. Normalmente la cantidad combinada de relleno, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, 50 a 90% en peso de la composición.

Normalmente uno o más lubricantes se presentará en una cantidad 0.5 a 3%, y especialmente 0.5 a 1% en peso.

La invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el Agente, manitol, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón de sodio y uno o más lubricantes.

- 10 En otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende: el

Agente en una cantidad de 20 a 45% en peso;

manitol en una cantidad de 20 a 45% en peso;

dihidrato de fosfato de calcio dibásico en una cantidad de 10 a 30% en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 3 a 6% en peso;

- 15 glicolato de almidón de sodio en una cantidad de 2 a 6% en peso; y

uno o más lubricantes en una cantidad de 0.5 a 3% en peso.

- 20 Es deseable que las propiedades físicas de estas composiciones sean estables durante almacenamiento, ya que los cambios en, por ejemplo, los tiempos de desintegración, tasas de disolución o dureza del comprimido, entre otros, pueden afectar al rendimiento del producto. Es posible que la reducción de la tasa de disolución en almacenamiento bajo las condiciones de prueba de estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), utilizada para asignar la vida al producto, pueda reducir la biodisponibilidad del Agente. La estabilidad de la propiedad física se puede medir mediante metodologías USP para tiempos de desintegración y pruebas de disolución.

- 25 Es deseable que las composiciones sean químicamente estables ya que la degradación mediante oxidación, hidrólisis, isomerización, fotólisis, polimerización o cualquier otro método de degradación, ya sea como resultado de la mezcla con excipientes o por cualquier otro método, podría conducir a una reducción en la biodisponibilidad. La estabilidad química se puede medir mediante un método cromatográfico adecuado que indica estabilidad para determinar los productos de degradación (véase Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, 2002, Churchill Livingstone.).

- 30 En otro aspecto hemos descubierto una composición farmacéutica que es adecuada para administración oral que libera sustancialmente todo el Agente y tiene un perfil de estabilidad deseable.

En un aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica preparada mediante granulación en húmedo.

- 35 La granulación es un proceso mediante el cual se hace que las partículas primarias (polvos) se adhieran para formar entidades más grandes, multiparticulares llamadas gránulos. Normalmente, la granulación comienza después del mezclado en seco inicial de los ingredientes en polvo, de modo que se consigue una distribución bastante uniforme de los ingredientes a través de la mezcla. Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos, métodos de granulación en húmedo que utilizan un líquido para formar los gránulos y métodos secos que no lo hacen.

- 40 En los métodos de granulación en seco, se agregan partículas de polvo primarias bajo presión (o compactación). Existen dos procesos principales: se produce un comprimido grande (también conocido como un trozo) con una prensa de comprimidos para trabajo pesado o las partículas de polvo se comprimen entre dos rodillos para producir una lámina o "cinta" de material (proceso conocido como compactación del rodillo). En ambos casos, el material compactado se muele utilizando una técnica de molienda adecuada para producir material granular. Los gránulos luego se pueden comprimir en una prensa de comprimidos estándar para producir comprimidos.

- 45 La granulación en húmedo involucra concentrar las partículas de polvo primarias utilizando un fluido de granulación. El fluido contiene un solvente, que se puede eliminar mediante secado, y no es tóxico. El fluido de granulación se puede utilizar solo o más normalmente con un agente aglutinante (aglutinante) para asegurar la adhesión del artículo en estado seco. Se pueden agregar agentes de unión al sistema como una solución de aglutinante (como parte del

fluido de granulación) o como material seco mezclado con las partículas de polvo primarias. Existen tres tipos principales de granulador húmedo, granuladores de corte (tales como mezcladores planetarios), granuladores de mezcladores de alto corte (tales como Fielder o Diosna) y granuladores de Lecho Fluido (tales como Aeromatic o Glatt).

- 5 En otro aspecto hemos descubierto una composición farmacéutica preparada por un proceso de granulación en húmedo que es adecuado para administración oral que libera sustancialmente todo el Agente y un perfil de estabilidad deseable.

10 En otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica preparada mediante un proceso de granulación en húmedo que comprende el Agente, manitol, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón de sodio y uno o más lubricantes.

En otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica preparada mediante granulación de alto corte.

15 La granulación en húmedo de alto corte es un proceso que implica una mezcla en seco intensiva de polvos primarios y posterior adición de fluido de granulación, que da como resultado la formación de gránulos. El fluido de granulación contiene un solvente volátil (usualmente agua) y también puede incluir un aglutinante; asegurando la adherencia de las partículas (también se pueden agregar aglutinantes secos como polvos a la masa de la formulación que se va a granular). Los gránulos poseen ventajas importantes en comparación con los polvos, de los que se componen, en términos de propiedades de flujo mejoradas, riesgo reducido de segregación, mayor homogeneidad. (Información obtenida de Aulton ME, Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design, 2ª Edición, 2002, Churchill Livingstone).

- 20 En un aspecto la composición farmacéutica está en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o cápsula. En otro aspecto la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido.

En otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica preparada mediante un proceso de granulación en húmedo de alto corte que comprende el Agente, manitol, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón de sodio y uno o más lubricantes.

- 25 El Agente existe en forma amorfa y en cuatro formas sustancialmente cristalinas diferentes (véase la Solicitud de Patente Internacional número PCT/SE01/01239 (número de publicación WO01/92262)). En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se definió anteriormente, en la que el Agente está en forma cristalina.

En aún otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el Agente sustancialmente como Poliformo II.

- 30 En aún otro aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el Agente sustancialmente como Poliformo III.

Las composiciones de la invención, que son de particular interés incluyen, por ejemplo, las realizaciones específicas expuestas más adelante en el Ejemplo adjunto.

- 35 Se apreciará que se pueden llevar a cabo modificaciones de las técnicas de granulación en húmedo, que incluyen el orden de adición de los componentes y su cribado y mezcla antes de compresión en tabletas, de acuerdo con principios bien conocidos en la técnica.

Un aspecto adicional de la presente invención comprende un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar el Agente con:

un relleno que es una mezcla de manitol y dihidrato de fosfato de calcio dibásico;

- 40 un aglutinante que es hidroxil propil celulosa,

un desintegrante que es glicolato de almidón de sodio,

y uno o más lubricantes.

Ejemplo 1

ES 2 625 930 T3

| Ingrediente | Cantidad por dosis unitaria (mg) | Cantidad (% p/p o p/v) |
|---|----------------------------------|------------------------|
| Agente | 90.00 | 30.00 |
| Manitol | 126.00 | 42.00 |
| Dihidrato de fosfato de calcio dibásico | 63.00 | 21.00 |
| Hidroxipropil celulosa | 9.00 | 3.00 |
| Glicolato de almidón de sodio | 9.00 | 3.00 |
| Estearato de magnesio | 3.00 | 1.00 |
| Peso del comprimido con núcleo | 300.000 | 100.00 |

5 Se utilizó un granulador de alto corte (Fielder GP1 con un tazón de 10L) para mezclar en seco el Agente, manitol, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, hidroxipropil celulosa y glicolato de almidón de sodio en cantidades para dar 2,5 kg de formulación total, durante 4 minutos. Se agregó agua a través de un recipiente a presión a aproximadamente 50 g/min a aproximadamente 25% p/p. El tiempo total de mezclado fue de aproximadamente 10 minutos.

El lecho fluido se secó utilizando un Glatt GPCG1 a 60°C hasta una temperatura del producto de 42° C. El gránulo resultante se molió con Quadro Comil 197, los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y las tabletas se comprimieron a partir de la mezcla.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

{1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)-ciclopentano-1,2-diol;
- 5 un relleno que es una mezcla de manitol y dihidrato de fosfato de calcio dibásico;

un aglutinante que es hidroxipropil celulosa;

un desintegrante que es glicolato de almidón de sodio; y

uno o más lubricantes.
- 10 2. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 en la que el lubricante se selecciona de estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio.
3. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 o 2 en la que {1S-[1 α , 2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)-ciclopentano-1,2-diol está presente en una cantidad de 20 a 45% en peso.
- 15 4. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el relleno está presente en una cantidad de 20 a 70% en peso.
5. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el aglutinante está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso.
6. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el desintegrante está presente en una cantidad de 2 a 6% en peso.
- 20 7. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el lubricante está presente en una cantidad de 0.5 a 1% en peso.
8. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 que comprende:

{1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)-ciclopentano-1,2-diol en una cantidad de 20 a 45% en peso;
- 25 manitol en una cantidad de 20 a 45% en peso;

dihidrato de fosfato de calcio dibásico en una cantidad de 10 a 30% en peso;

hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 3 a 6% en peso;

glicolato de almidón de sodio en una cantidad de 2 a 6% en peso; y

uno o más lubricantes en una cantidad de 0.5 a 3% en peso.
- 30 9. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 o 2 en la que el lubricante es estearato de magnesio.