

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 420**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/197</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/195</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)		
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/14</b>	(2007.01)		
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2014 PCT/JP2014/059812**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14163132**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2014 E 14779687 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2826477**

54 Título: **Composición sólida de sal de aminocarboxilato**

30 Prioridad:

**04.04.2013 JP 2013079006**

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

**20.10.2017**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**TAJIRI, SHINICHIRO;  
TAKEMURA, MASAMI y  
YOSHINAGA, SHINJI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 638 420 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 sólida de sal de aminocarboxilato

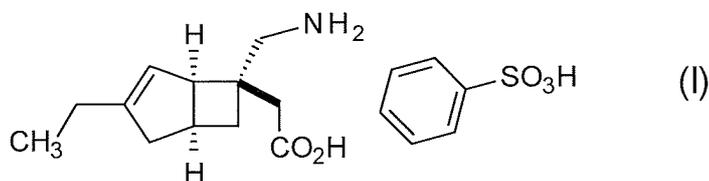
**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere composiciones sólidas estabilizadas de monobencensulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (en lo sucesivo, también denominado "compuesto (I)").

En particular, la presente invención se refiere a preparaciones sólidas en forma de comprimidos estabilizados que comprenden el compuesto (I).

**Técnica anterior**

- 10 El compuesto (I), representado por la siguiente fórmula estructural:



se desvela en el documento US 2010/249229. Este compuesto (I) posee una actividad excelente como ligando de  $\alpha_2\delta$  y, así, se prevé que tenga excelentes efectos terapéuticos y/o preventivos sobre trastornos tales como el dolor y trastornos en los que está implicado el sistema nervioso central.

- 15 El documento US 2012/071685 A1 desvela una formulación farmacéutica que comprende el compuesto (I) en forma libre, junto con lactosa, almidón de maíz, celulosa cristalina y estearato de magnesio, en forma de un comprimido.

Los documentos US 6.054.482 A, US 2011/135927 A1, WO 01/12193 A1 y Cutrignelli y col., International Journal of Pharmaceutics, vol. 332, n.º 1-2, 2007, pp. 98-106, desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo junto con excipientes, tales como manitol, carmelosa de calcio y estearato de magnesio.

**Lista de citas**

Bibliografía de patentes

[Bibliografía de patentes 1] documento US 2010/249229

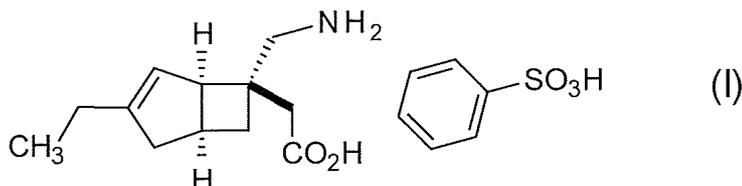
**Sumario de la invención**

Problema técnico

- 25 Los presentes inventores han realizado estudios concienzudos sobre composiciones farmacéuticas sólidas estabilizadas del compuesto (I) y procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas sólidas estabilizadas, y también sobre preparaciones sólidas en forma de comprimidos estabilizados del compuesto (I) y procedimientos para producir estas preparaciones sólidas en forma de comprimidos estabilizados. Por consiguiente, los presentes inventores han resuelto los problemas asociados con ello y han completado la presente invención.

**Solución al problema**

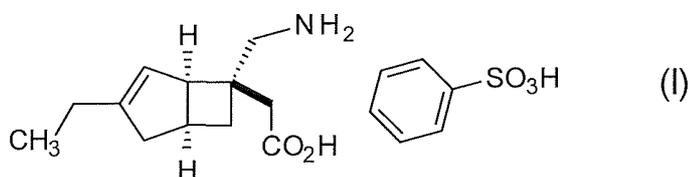
De modo específico, la presente invención proporciona, tal como se describe a continuación, composiciones farmacéuticas sólidas estabilizadas del compuesto (I), representado por la siguiente fórmula estructural:



en forma de comprimidos estabilizados.

- 35 Los aspectos de la presente invención se muestran a continuación.

[1] Una composición farmacéutica sólida que comprende monobencensulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



5 en combinación con (i) D-manitol que tiene un tamaño promedio de partícula de 100  $\mu$ m o menor, y (ii) carmelosa de calcio, y que comprende además estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio, en la que la composición farmacéutica sólida es un comprimido preparado mediante un procedimiento de compresión directa.

10 [2] La composición farmacéutica sólida según [1], en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 25% en peso con respecto al peso total.

[3] La composición farmacéutica sólida según [1], en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.

[4] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [3], en la que el contenido de carmelosa de calcio es del 2 al 20% en peso con respecto al peso total.

15 [5] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [3], en la que el contenido de carmelosa de calcio es del 5 al 15% en peso con respecto al peso total.

[6] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [5], en la que el comprimido tiene una dureza de 20 N o mayor, una friabilidad del 2% o menor, y un tiempo de disgregación de 10 minutos o menor.

20 [7] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [1] a [6], que comprende estearato de magnesio.

[8] La composición farmacéutica sólida según [7], en la que el contenido de estearato de magnesio es del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total.

[9] La composición farmacéutica sólida según [7], en la que el contenido de estearato de magnesio es del 1 al 3% en peso con respecto al peso total.

25 [10] La composición farmacéutica sólida según uno cualquiera de [7] a [9], en la que el comprimido se prepara mezclando el compuesto representado por la fórmula (I) con D-manitol y carmelosa de calcio, y después con estearato de magnesio, seguido de un procedimiento de compresión directa.

### Efectos ventajosos de la invención

30 La presente invención ha solucionado diversas dificultades en la obtención de una composición farmacéutica sólida estabilizada del compuesto (I). Una característica de la presente invención es que finalmente puede obtenerse una composición farmacéutica sólida estabilizada.

La presente invención ha permitido la preparación de una composición farmacéutica sólida estabilizada del compuesto (I) y también se han conseguido preparaciones sólidas en forma de comprimidos estabilizados del compuesto (I) y la producción de estas preparaciones sólidas en forma de comprimidos estabilizados.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama que muestra los respectivos contenidos (%) del compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio en el eje de abscisas, y que muestra la cantidad total (%) de sustancias relacionadas de los comprimidos producidos bajo unas condiciones de almacenamiento de 40 °C, 75% de HR y 6 meses, en el eje de ordenadas.

40 La figura 2 es un diagrama que muestra los respectivos contenidos (%) del compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio en el eje de abscisas, y que muestra la dureza (N) de los comprimidos producidos en el eje de ordenadas.

45 La figura 3 es un diagrama que muestra los respectivos contenidos (%) del compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio en el eje de abscisas, y que muestra la friabilidad (%) de los comprimidos producidos en el eje de ordenadas.

La figura 4 es un diagrama que muestra los respectivos contenidos (%) del compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio en el eje de abscisas, y que muestra el tiempo de disgregación (min) de los comprimidos producidos en el eje de ordenadas.

### Descripción de las realizaciones

50 Componentes y su contenido preferido

El compuesto (I), empleado como principio activo en la presente invención, tiene unos tamaños de partícula individuales preferentemente de 60  $\mu\text{m}$  (más preferentemente 40  $\mu\text{m}$ ) o menor en términos de d50 del tamaño de partícula.

5 El contenido del compuesto (I) (en términos de su forma libre) empleado en la presente invención es preferentemente del 0,5 al 40% en peso, más preferentemente del 0,5 al 25% en peso, en particular preferentemente del 0,5 al 10% en peso (más en particular preferentemente del 0,5 al 5% en peso), con respecto al peso total.

El contenido del excipiente (D-manitol) empleado en la presente invención es preferentemente del 50 al 90% en peso, más preferentemente del 60 al 90% en peso.

10 El tamaño promedio de partícula del D-manitol empleado en la presente invención es de 100  $\mu\text{m}$  o menor, en particular preferentemente de 80  $\mu\text{m}$  o menor.

El contenido del disgregante (carmelosa de calcio) empleado en la presente invención es preferentemente del 2 al 20% en peso, más preferentemente del 5 al 15% en peso, con respecto al peso total.

15 El contenido del ligante (preferentemente hipromelosa, etc.) empleado en la presente invención es preferentemente del 5 al 20% en peso con respecto al peso total.

El contenido del lubricante (estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio, preferentemente estearato de magnesio) empleado en la presente invención es preferentemente del 0,5 al 5% en peso, más preferentemente del 1 al 3% en peso, con respecto al peso total.

20 En el comprimido según la presente invención, el contenido preferido de cada componente con respecto al peso total de su comprimido no revestido es el siguiente:

Compuesto (I) (en términos de su forma libre): del 0,5 al 25% en peso  
 Excipiente (D-manitol): del 50 al 90% en peso (tamaño promedio de partícula: menor que 150  $\mu\text{m}$ )  
 Disgregante (carmelosa de calcio): del 2 al 20% en peso  
 Lubricante (preferentemente estearato de magnesio): del 0,5 al 5% en peso  
 25 El contenido de cada componente es más preferentemente como sigue:  
 Compuesto (I) (en términos de su forma libre): del 0,5 al 10% en peso  
 Excipiente (D-manitol): del 60 al 90% en peso (tamaño promedio de partícula: 100  $\mu\text{m}$  o menor)  
 Disgregante (carmelosa de calcio): del 5 al 15% en peso  
 Lubricante (preferentemente estearato de magnesio): del 1 al 3% en peso

30 De modo deseable, el comprimido de la presente invención tiene una dureza de 20 o 25 N o mayor (más preferentemente de 30 N o mayor), una friabilidad del 2% o menor (más preferentemente del 1% o menor), y un tiempo de disgregación de 10 minutos o menor.

Procedimiento para producir una preparación sólida

35 La preparación sólida de la presente invención se obtiene en forma de comprimidos, o comprimidos de superficie revestida, sometiendo secuencialmente un polvo del compuesto (I), que actúa de ingrediente activo, a:

(1) la adición de estabilizantes, tales como un excipiente y un disgregante, y la adición posterior de sustancias auxiliares necesarias para la formulación (a lubricante, etc.); y  
 (2) una etapa de formación de comprimidos en la que se comprime el polvo granular resultante en una máquina de formación de comprimidos, y una etapa de revestimiento opcional en la que se reviste la superficie de los comprimidos resultantes.  
 40

El procedimiento para producir la preparación sólida es un procedimiento de compresión directa, que implica mezclar el principio activo con aditivos y directamente moldear por compresión la mezcla empleando una máquina de formación de comprimidos. El procedimiento implica preparar un comprimido comprimiendo directamente un polvo mezclado del principio activo, sin granular el polvo del principio activo.

45 Por ejemplo, el procedimiento para producir un comprimido según la presente invención se realiza como se describe a continuación.

50 El compuesto (I) que actúa como principio activo se pulveriza. Se ajusta el tamaño de partícula del polvo resultante. Después, se añade al polvo un excipiente y/o un disgregante, seguido de mezclado. Después, la mezcla se tamiza a través de un selector de tamaño de partícula. Después se añade un lubricante, seguido de otro mezclado. Después, la mezcla se comprime empleando una máquina de formación de comprimidos para obtener comprimidos.

Los comprimidos obtenidos se preparan preferentemente en comprimidos revestidos empleando una máquina de revestimiento.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que los siguientes ejemplos se proporcionan solo para describir la presente invención y no pretenden limitar la presente invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Ensayo de estabilidad sobre el aditivo

Se pesan el compuesto (I) y un aditivo (un excipiente o un disgregante) a una proporción de 9:1 en un mortero de ágata y se mezclan durante 3 minutos. La mezcla se tamiza a la fuerza a través de un tamiz de malla 40 y después se mezcla de nuevo en un mortero de ágata para preparar una muestra, que se almacena en porciones pequeñas en viales transparentes (Daiichi Glass Co., Ltd.) bajo condiciones predeterminadas.

Además, el compuesto (I) se almacenó por sí solo en pequeñas porciones en viales transparentes bajo las mismas condiciones.

La cantidad de sustancias relacionadas en el polvo mezclado antes y después del almacenamiento se midió empleando una HPLC (Agilent 1100 o Agilent 1200). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Aditivo	Objetivo en la formulación	Cantidad total de sustancias relacionadas* (%)	
		40 °C/75% de HR, abierto, 4 semanas	60 °C, cerrado, 4 semanas
Lactosa (Lactochem (tamizada), Borculo DOMO INGREDIENTS)	Excipiente	0,76	1,71
D-manitol (D-Mannitol, Merck KGaA)	Excipiente	0,03	0,86
Celulosa cristalina (Ceolus(R) PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corp.)	Excipiente	1,02	2,82
Almidón de maíz (almidón de maíz, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)	Excipiente	0,37	1,26
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC (LH-21), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	Disgregante	0,49	2,39
Carmelosa de calcio (ECG-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.)	Disgregante	0	0
Carmelosa sodio (Ac-Di-Sol, FMC)	Disgregante	1,71	9,17
Carboximetil almidón sodio (Explotab, JRS PHARMA JP)	Disgregante	0,53	0,11
Crospovidona (Polyplasdone XL, ISP)	Disgregante	6,92	17,47
* Las sustancias relacionadas incluyen los derivados de lactama del compuesto (I), etc.			

Los resultados de este ensayo demuestran que: se prefiere el D-manitol como excipiente; se prefiere la carmelosa de calcio (carboximetilcelulosa calcio) como disgregante; y estos aditivos muestran una estabilidad excelente mezclados con el compuesto (I).

#### Ejemplo 2: Tamaño de partícula del D-manitol y estabilidad de la preparación

##### (1) Preparación del comprimido

Se mezclaron cantidades concretas del compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio durante 10 minutos a un

número de revoluciones de 39 rpm empleando un mezclador en forma de V (2 l). Después se añadió una cantidad concreta de estearil fumarato de sodio al polvo de la mezcla tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos a un número de revoluciones de 39 rpm empleando un mezclador en forma de V (2 l).

- 5 Un polvo tamizado de esta mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 10 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos (comprimidos oblongos, 14,0 x 6,5 mm), teniendo cada uno una masa de comprimido de 400 mg. El contenido de cada componente se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

Componente contenido	Composición (mg/comprimido)		
	Ejemplo 2-1	Ejemplo comparativo 2-1	Ejemplo comparativo 2-2
Compuesto (I) (en términos de la forma libre)	17,56 (10,00)	17,56 (10,00)	17,56 (10,00)
D-manitol (Parteck M100 (Merck))*	330,4	-	-
D-manitol (Parteck M200 (Merck))*	-	330,4	-
D-manitol (Pearlitol 200SD (Roquette))*	-	-	330,4
Carmelosa de calcio (ECG-505)	40	40	40
Estearil fumarato de sodio (JRS Pharma)	12	12	12
Total	400	400	400
* Tamaño promedio de partícula			

- 10 Parteck M100 (Merck): 70 µm

(Distribución del tamaño de partícula: más pequeña que 100 µm: 40-55%; 100-212 µm: 25-50%; 212 µm o mayor: 10-20%), Parteck M200 (Merck): 150 µm

(Distribución del tamaño de partícula: más pequeña que 100 µm: 20-30%; 100-212 µm: 40-60%; 212 µm o mayor: 20-30%), Pearlitol 200SD (Roquette): 200 µm

- 15 (2) Procedimiento de evaluación y resultados

Los comprimidos del ejemplo 2-1 y los ejemplos comparativos 2-1 y 2-2 preparados en el párrafo (1) se dejaron en botellas de plástico durante 4 semanas bajo condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR, y 60 °C (en presencia de un desecante (zeolita sintética, MS-Stick, Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd)). Después se midió la cantidad de sustancias relacionadas mediante HPLC (Agilent 1100 o Agilent 1200).

- 20 Los resultados se muestran en la tabla 3. Los comprimidos que contenían Parteck M100 (tamaño promedio de partícula: 70 µm) como D-manitol produjeron sustancias relacionadas en la cantidad más pequeña bajo todas las condiciones de almacenamiento.

- 25 En particular, durante el almacenamiento a 60 °C, se demostró que los comprimidos que contenían Parteck M100 producían sustancias relacionadas en una cantidad igual o menor que la mitad de la cantidad de estas producidas por los comprimidos que contienen cualquier otro D-manitol.

- 30 Se midió la dureza de los comprimidos del ejemplo 2-1 y los ejemplos comparativos 2-1 y 2-2 empleando un aparato de medición PTB 302 (Pharma Test). Como resultado, los comprimidos del ejemplo 2-1 presentaban una dureza de 45,2 N, mientras que los comprimidos del ejemplo comparativo 2-2 presentaban una dureza de 22,7 N. Por tanto, se demostró que los comprimidos del ejemplo 2-1 cumplían el estándar de dureza (30 N) de manera suficiente, considerando la aptitud de producción a esta escala.

Tabla 3 - Cantidad total de sustancias relacionadas producidas

Condición	Ejemplo 2-1	Ejemplo comparativo 2-1	Ejemplo comparativo 2-2
25 °C/60% de HR	1,65%	1,74%	1,85%
40 °C/75% de HR	1,65%	1,86%	1,94%
60 °C	3,04%	6,27%	7,99%

De la misma forma que en el ejemplo 1, se mezcló un polvo fino de manitol (D-manitol EMPROVE) (tamaño promedio de partícula: 75 µm o menor) y D-manitol Parteck M200 (tamaño promedio de partícula: 150 µm) con el compuesto (I) a una proporción de 9:1 (manitol:compuesto (I)). Las muestras se almacenaron durante 4 semanas a 40 °C y 75% de HR en placas Petri abiertas o a 60 °C en viales. Después se midió la cantidad de sustancias relacionadas mediante HPLC (Agilent 1100 o Agilent 1200). Los resultados se muestran en la tabla 4. Se confirmó que Parteck M200, que tiene un tamaño de partícula grande (tamaño promedio de partícula: 150 µm) producía una gran cantidad sustancias relacionadas y mostraba una compatibilidad baja. Por contraste, se confirmó que el uso del polvo fino de manitol, que tiene un tamaño promedio de partícula pequeño, muestra una excelente estabilidad de formulación (ejemplo 2-2).

Tabla 4

	40 °C/75% de HR, abierto, 4 semanas	60 °C, cerrado, 4 semanas
Polvo fino de manitol (D-manitol EMPROVE)	0	0,07
Parteck M200 (tamaño promedio de partícula: 150 µm)	0,01	1,19

En este contexto, las sustancias relacionadas son derivados de lactama del compuesto (I).

### 15 **Ejemplo 3: Cantidades mezcladas de carmelosa de calcio y estearato de magnesio**

(1) Preparación de los comprimidos de los ejemplos 3-1 a 3-13

El compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio se pesaron en las proporciones de mezclado mostradas en la tabla 5 y se mezclaron durante 10 minutos al número de revoluciones de 34 rpm empleando un mezclador en forma de V (5 l). La mezcla se tamizó a 2200 rpm empleando COMIL (QC-U-10, Φ1.143, QUADRO) para preparar un polvo tamizado. Después, el estearato de magnesio se pesó en una proporción de mezclado mostrada en la tabla 5 y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos al número de revoluciones de 34 rpm empleando un mezclador en forma de V (5 l). La mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 10 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Virgo, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (principio activo (en términos de la forma libre): 0,5-10%, comprimidos oblongos, 10,6 x 5,6 mm) con una masa de comprimido cada uno de 200 mg.

Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Labo 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 75 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 6,5 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 51 °C (consumación).

Tabla 5

Componente contenido	Ejemplo n.º, composición (mg/comprimido, (%))												
	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10	3-11	3-12	3-13
Compuesto (I) (en términos de la forma libre)	9,66 5,5 (2,8)	17,6 10 (5)	17,6 10 (5)	17,6 10 (5)	9,66 5,5 (2,8)	17,6 10 (5)	9,66 5,5 (2,8)	17,6 10 (5)	17,6 10 (5)	9,66 5,5 (2,8)	17,6 10 (5)	9,66 5,5 (2,8)	17,6 10 (5)
D-manitol (Parteck M100)	166,3 (83)	164,2 (82)	184,2 (92)	176,2 (88)	174,3 (87)	172,2 (86)	178,3 (89)	168,4 (84)	156,4 (78)	158,3 (79)	160,4 (80)	154,3 (77)	148,4 (84)
Carmelosa de calcio (ECG-505)	20 (10)	30 (15)	10 (5)	20 (10)	10 (5)	20 (10)	10 (5)	10 (5)	20 (10)	30 (15)	20 (10)	30 (15)	30 (15)
Estearato de magnesio	4 (2)	4 (2)	4 (2)	2 (1)	6 (3)	6 (3)	2 (1)	4 (2)	6 (3)	2 (1)	2 (1)	6 (3)	4 (2)
Total	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)	200 (100)

(2) Procedimiento de evaluación y resultados

Los comprimidos de los ejemplos 3-1 a 3-13 se dejaron en botellas de plástico bajo condiciones de 40 °C, 75% de HR y 6 meses (en presencia de un desecante (zeolita sintética, MS-Stick, Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd)). Después se midió la cantidad de sustancias relacionadas mediante HPLC (Agilent 1100 o Agilent 1200).

5 También se midió la dureza y la friabilidad de los comprimidos empleando un medidor de la dureza de comprimidos (PTB-302) y un aparato de ensayo de la friabilidad de comprimidos (SZ-03), respectivamente. Se realizó un ensayo de disgregación según el procedimiento de ensayo de disgregación especificado por Japanese Pharmacopoeia, 16ª edición. Se empleó un software de análisis estadístico exploratorio JMP(R) en el análisis.

10 Se demostró que todos los comprimidos de los ejemplos 3-1 a 3-13 fueron capaces de lograr el estándar diana (3% o menor) para la cantidad total de sustancias relacionadas producidas. Se confirmó que se habían obtenido preparaciones estables dentro de los intervalos aplicados de las cantidades de carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezcladas (tablas 6 y 7 y figura 1).

15 La dureza tiende a disminuir cuando se aumenta el contenido en compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio, y se demostró que ninguno presentaba ningún problema (dureza diana: 30 N o mayor) dentro de los intervalos aplicados de las cantidades de carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezcladas (tabla 7 y figura 2). La friabilidad tiende a aumentar cuando se aumenta la cantidad de compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezclados, y se demostró ninguno presentaba ningún problema (friabilidad diana: 1% o menor) dentro de los intervalos aplicados de las cantidades de carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezcladas (tabla 7 y figura 3).

20 El tiempo de disgregación tiende a aumentar cuando se aumenta la cantidad de compuesto (I) y estearato de magnesio mezclados, y cuando se disminuye la cantidad de carmelosa de calcio mezclada, y de compuesto (I), carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezclados, y se demostró ninguno presentaba ningún problema (tiempo diana: 10 minutos o menos) dentro de los intervalos aplicados de las cantidades de carmelosa de calcio y estearato de magnesio mezcladas (tabla 7 y figura 4).

25 Esto demuestra que pueden prepararse comprimidos que son capaces de asegurar una excelente estabilidad y propiedades físicas del comprimido dentro de los intervalos del 0,5 al 5% del compuesto (I) (en términos de su forma libre), del 5 al 15% (en particular, aproximadamente al 10%) de carmelosa de calcio, y del 1 al 3% (en particular, aproximadamente al 2%) de estearato de magnesio. De modo específico, los comprimidos pueden conseguir una cantidad total de sustancias relacionadas producidas del 1,6% en peso o menor, una dureza de 50 N o mayor, una friabilidad del 1% o menor, y un tiempo de disgregación de 6 minutos o menor bajo condiciones de 40 °C, 75% de HR y 6 meses.

Tabla 6 - Cantidad total de sustancias relacionadas producidas

Ejemplo n.º	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10	3-11	3-12	3-13
40 °C/75% de HR/6 meses	1,18	1,36	1,51	1,33	1,39	1,24	1,12	0,97	1,12	0,93	1,07	0,88	1,00

Tabla 7

Ejemplo n.º	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10	3-11	3-12	3-13
Dureza (N)	60	56	69	77	53	61	63	60	58	60	64	47	55
Friabilidad (%)	0,6	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,7	0,8	0,5	0,6	1	0,6
Tiempo de disgregación (min)	3	3	4	3	7	4	6	6	5	3	4	4	3

35

**Ejemplo 4: Procedimiento de preparación de comprimidos y estabilidad**

**Ejemplo 4-1: Preparación de comprimidos**

El compuesto (I), D-manitol e hipromelosa se pesaron como se muestra en la tabla 8 y se mezclaron durante 10 minutos al número de revoluciones de 39 rpm empleando un mezclador en forma de V (500 ml). Después, la mezcla

5 se tamiza a través de un tamiz (malla 60). Después se pesó estearil fumarato de sodio (JRS Pharma GmbH & Co., KG) y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos a un número de revoluciones de 39 rpm empleando un mezclador en forma de V (500 ml). La mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 10 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (comprimidos oblongos, 14,0 x 6,5 mm) con un peso de comprimido cada uno de 400 mg.

Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Mini, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 95 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 2 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 40 °C (consumación).

#### 10 **Ejemplo 4-2: Preparación de comprimidos**

15 El compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio se pesaron como se muestra en la tabla 8 y se mezclaron durante 10 minutos al número de revoluciones de 32 rpm empleando un mezclador en forma de V (10 l). Después, la mezcla se tamizó a 2200 rpm empleando COMIL (QC-197,  $\Phi$ 1.143, QUADRO) para preparar un polvo tamizado. Después, el estearato de magnesio se pesó como se muestra en la tabla 8 y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos al número de revoluciones de 32 rpm empleando un mezclador en forma de V (10 l). La mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 8 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (comprimidos oblongos, 6,0 x 11,5 mm) con un peso de comprimido cada uno de 200 mg.

20 Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Labo 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 80 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 8 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 51 °C (consumación).

#### **Ejemplo 4-3: Preparación de comprimidos**

25 El compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio se pesaron como se muestra en la tabla 8 y se mezclaron durante 10 minutos al número de revoluciones de 32 rpm empleando un mezclador en forma de V (10 l). La mezcla se tamizó a 2200 rpm empleando COMIL (QC-U-10,  $\Phi$ 1.143, QUADRO) para preparar un polvo tamizado. Después, el estearato de magnesio se pesó como se muestra en la tabla 8 y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos al número de revoluciones de 32 rpm empleando un mezclador en forma de V (10 l). La mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 8 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (comprimidos oblongos, 8,4 x 4,4 mm) con un peso de comprimido cada uno de 100 mg.

30 Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Labo 30, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 75 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 5 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 55 °C (consumación).

#### **Ejemplo comparativo 4-1: Preparación de comprimidos**

35 El compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio se pesaron como se muestra en la tabla 8 y se granularon pulverizando hipromelosa 2910 suspendida en agua empleando un aparato de granulación de lecho fluido (Flow Coater Mini, Freund Corp.).

La cantidad de la suspensión pulverizada se ajustó a una cantidad por la cual la hipromelosa 2910 se añade a una proporción de mezclado mostrada en la tabla 8.

40 El polvo granulado se tamizó a través de un tamiz (malla 18). Después, el estearil fumarato de sodio se pesó como se muestra en la tabla 8 y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos al número de revoluciones de 45 rpm empleando un mezclador en forma de V (1 l).

45 La mezcla se moldeó con una presión compresiva de 10 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (comprimidos oblongos, 14,0 x 6,5 mm) con un peso de comprimido cada uno de 400 mg.

Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Mini, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 95 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 2 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 40 °C (consumación).

#### **Ejemplo comparativo 4-2: Preparación de comprimidos**

50 El compuesto (I), D-manitol y carmelosa de calcio se pesaron como se muestra en la tabla 8 y se granularon añadiendo gota a gota hipromelosa 2910 suspendida en agua empleando un aparato de granulación de mezclado a

## ES 2 638 420 T3

alta velocidad (High-Speed Mixer LFS-GS-1J, Fukae Powtec Corp.).

El polvo granulado se tamizó a través de un tamiz (malla 8), después se secó hasta que la temperatura del gas de salida alcanzó 50 °C empleando un aparato de granulación de lecho fluido (Flow Coater Mini, Freund Corp.), y después se tamizó a través de un tamiz (malla 12).

- 5 El estearil fumarato de sodio se pesó como se muestra en la tabla 8 y se añadió al polvo tamizado, seguido de un mezclado durante 10 minutos al número de revoluciones de 39 rpm empleando un mezclador en forma de V (500 ml).

- 10 La mezcla se moldeó con una presión compresiva de aproximadamente 10 kN empleando una máquina de formación de comprimidos (Vela, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener comprimidos no revestidos (comprimidos oblongos, 14,0 x 6,5 mm) con un peso de comprimido cada uno de 400 mg.

Los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato de revestimiento (High Coater Mini, Freund Corp.) a una temperatura del aire de carga de 95 °C, una velocidad de pulverización de aproximadamente 2 g/min, y una temperatura del gas de salida de aproximadamente 40 °C (consumación).

Tabla 8

Componente contenido	Composición (mg/comprimido, (%))				
	Ejemplo 4-1	Ejemplo 4-2	Ejemplo 4-3	Ejemplo comparativo 4-1	Ejemplo comparativo 4-2
Compuesto (I) (en términos de la forma libre)	17,56 10 (2,5)	17,56 10 (5)	0,878 0,5 (0,5)	17,56 10 (2,5)	17,56 10 (2,5)
D-manitol (Parteck M100)	318,4	158,44	87,122	318,4	318,4
Carmelosa de calcio (ECG-505)	40 (10)	20 (10)	10 (10)	40 (10)	40 (10)
Hipromelosa 2910 (TC-5, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	12 (3)	-	-	12 (3)	12 (3)
Estearil fumarato de sodio (JRS Pharma)	12 (3)	-	-	12 (3)	12 (3)
Estearato de magnesio		4 (2)	2 (2)		
(Agente de revestimiento) Poli(alcohol vinílico) (Gohsenol EG-05P, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.)	8	-	-	8	8
Óxido de titanio (A-HR, Freund Corp.)	5	-	-	5	5
Polietilenglicol (Macrogol 4000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.))	4,04	-	-	4,04	4,04
Talco (Matsumura Sangyo Co., Ltd.)	2,96	-	-	2,96	2,96
OPADRY-OY-S-9607		10	5		

(continuación)

Hipromelosa		7,2	3,6		
Óxido de titanio		1,4	0,7		
Talco		1,4	0,7		
Total	420	210	105	420	420

(2) Procedimiento de evaluación

5 Los comprimidos de los ejemplos 4-1, 4-2, y 4-3 y de los ejemplos comparativos 4-1 y 4-2 se dejaron en botellas de plástico bajo condiciones de 25 °C/60% de HR/6 meses, 40 °C/75% de HR/2 meses, 40 °C/75% de HR/3 meses, y 60 °C/4 semanas (en presencia de un desecante (zeolita sintética, MS-Stick, Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd.)). Después se midió la cantidad de sustancias relacionadas mediante HPLC (Agilent 1100 o Agilent 1200).

Tabla 9 - Cantidad de aumento desde la cantidad inicial total de sustancias relacionadas

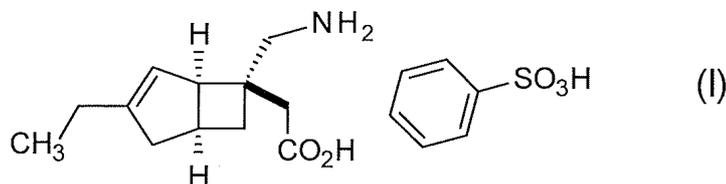
Condición	Ejemplo 4-1	Ejemplo 4-2	Ejemplo 4-3	Ejemplo comparativo 4-1	Ejemplo comparativo 4-2
25 °C/60% de HR/6 meses	0%	0,08%	-	0,97%	1,70%
40 °C/75% de HR/2 meses	0,73%	-	0,08%	2,42%	2,69%
40 °C/75% de HR/3 meses	-	0,29%	0,17%	-	-
60 °C/4 semanas	4,50%	-	-	11,08%	16,52%

10 Los resultados demuestran que, bajo todas las condiciones de almacenamiento, la cantidad de sustancias relacionadas después del almacenamiento fue mayor en los ejemplos comparativos 4-1 y 4-2 que en los ejemplos 4-1, 4-2, y 4-3. De modo específico, se demostró que el procedimiento para preparar comprimidos mediante el procedimiento de compresión directa era el mejor procedimiento de preparación de comprimidos, con una estabilidad excelente.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende monobencensulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



- 5 en combinación con (i) D-manitol que tiene un tamaño promedio de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o menor, y (ii) carmelosa de calcio, y que comprende además estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio, en la que la composición farmacéutica sólida es un comprimido preparado mediante un procedimiento de compresión directa.
2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 25 % en peso con respecto al peso total.
- 10 3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) (en términos de su forma libre) es del 0,5 al 5 % en peso con respecto al peso total.
4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de carmelosa de calcio es del 2 al 20 % en peso con respecto al peso total.
- 15 5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de carmelosa de calcio es del 5 al 15 % en peso con respecto al peso total.
6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el comprimido tiene una dureza de 20 N o mayor, una friabilidad del 2 % o menor, y un tiempo de disgregación de 10 minutos o menor.
- 20 7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende estearato de magnesio.
8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el contenido de estearato de magnesio es del 0,5 al 5 % en peso con respecto al peso total.
9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el contenido de estearato de magnesio es del 1 al 3 % en peso con respecto al peso total.
- 25 10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el comprimido se prepara mezclando el compuesto representado por la fórmula (I) con D-manitol y carmelosa de calcio, y después con estearato de magnesio, seguido de un procedimiento de compresión directa.

Figura 1: Cantidad total de sustancias relacionadas a 40 °C, 75% de HR, 6 meses (%)

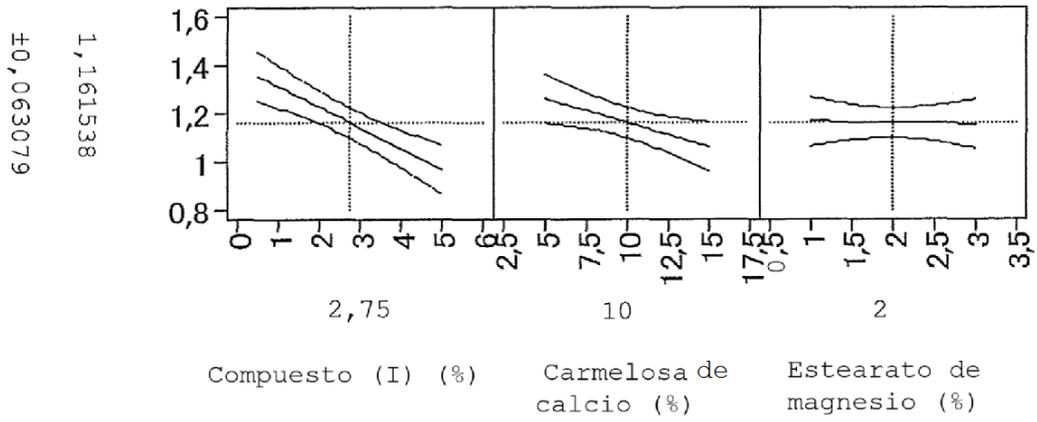


Figura 2

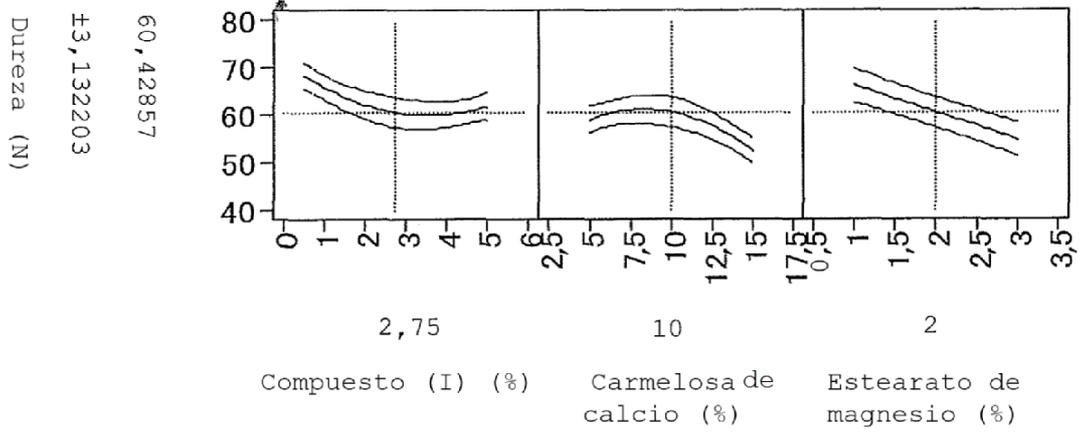


Figura 3

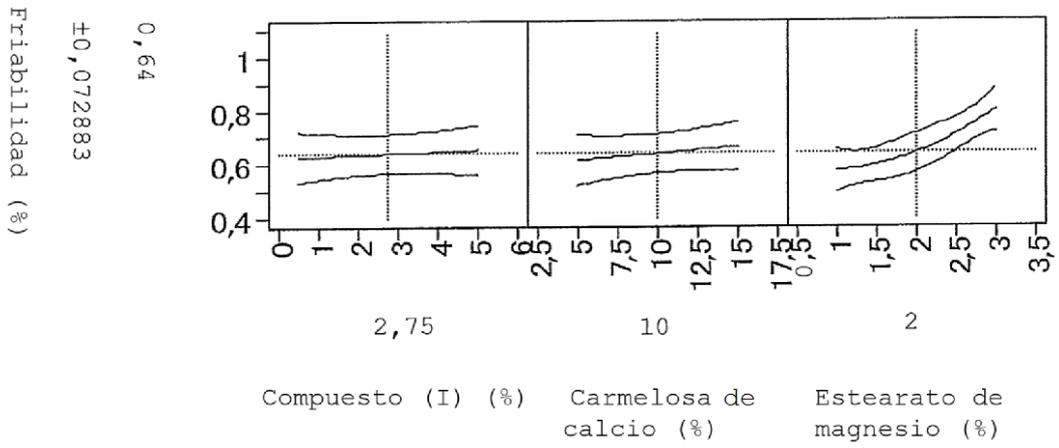


Figura 4

