

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 223**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013** **E 13002930 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2810656**

54 Título: **Formulaciones de agomelatina que comprenden agomelatina en forma de co-cristales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

73 Titular/es:
ZENTIVA, K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

72 Inventor/es:
REZAC, JAROSLAV;
PRIBYL, DANIEL;
HANOVSKA, ANNA y
DAMMER, ONDREJ

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 645 223 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 agomelatina que comprenden agomelatina en forma de co-cristales

5 Campo de la invención

El objetivo de la presente invención son formulaciones farmacéuticas que comprenden co-cristales de agomelatina con ácido orgánico y procesos de fabricación para la preparación de dichas formulaciones.

10 Antecedentes de la invención

Agomelatina (N-[2-(7-metoxi-1-naftalenil)etil]acetamida), su preparación y su uso farmacéutico en el tratamiento de estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión estacional, insomnio y cansancio debido al desase horario (jet lag), esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, la regulación del apetito, insomnio, etc., fueron descritos por primera vez en la solicitud de patente de prioridad FR2658818. Se indica la variación de la dosis eficaz de acuerdo con la edad y el peso del paciente, la ruta de administración y otras indicaciones para tratamiento dentro del intervalo de 0,1 mg a 1 g en 24 horas. Se divulga un comprimido consistente en 50 mg de derivado de agomelatina (N-[2-(7-metoxi-1-naftalenil)etil]butiramida), almidón de trigo, almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, silicio e hidroxipropilcelulosa.

En el momento actual, agomelatina está registrado y comercializado por Les Laboratoires Servier Company con el nombre comercial Valdoxan® y está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores en adultos. La posología recomendada de agomelatina es 25 mg una vez al día, administrada por vía oral y, si no se produce una mejora de los síntomas, se puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día, es decir, dos comprimidos de 25 mg. Los comprimidos de Valdoxan® son comprimidos revestidos con película, consistiendo los núcleos del comprimido en agomelatina, monohidrato de lactosa, almidón de maíz, povidona, carboximetil almidón de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra, que se revisten con una cubierta que consiste en hidropromelosa, glicerol, macrogol, estearato de magnesio y colorantes (amarillo de óxido férrico, óxido de titanio y tinta negra). El proceso de fabricación es granulación en húmedo y la agomelatina está presente en la forma polimórfica II en Valdoxan®.

El uso de agomelatina en la obtención de medicamentos que tienen por objeto el tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizado se divulga en la familia de patentes de WO2007116136 (Les Laboratoires Servier). Se describen como posologías útiles las comprendidas entre 1 mg y 50 mg de agomelatina al día. Se divulga una composición farmacéutica que consiste en 25 mg de agomelatina, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidra, glicolato de celulosa sódico y ácido esteárico. Se lleva a cabo un estudio clínico con 25 mg de agomelatina al día y se aumenta la dosis a 50 mg de agomelatina al día en los casos de una baja respuesta tras el tratamiento de dos semanas.

De manera similar, en los documentos WO2007116136 (Les Laboratoires Servier) antes mencionados, se utiliza la misma formulación farmacéutica y la misma posología (25 mg y 50 mg al día, respectivamente) en un estudio clínico sobre el tratamiento de trastornos del sueño, entre pacientes con depresión (WO2007028905 de Les Laboratoires Servier). Por otra parte, se indica la misma formulación farmacéutica y una posología de 25 mg con posibilidad de aumentarla a 50 mg al día, para el tratamiento de leucomalacia periventricular (WO2008071869 de Les Laboratoires Servier) y para el tratamiento de síndrome de Smith-Magenis (WO2008071870 de Les Laboratoires Servier).

En los documentos de la técnica anterior se han descrito diferentes tipos de formas de dosificación orales. En la patente europea EP1064935 (Les Laboratoires Servier) se describe una composición farmacéutica de liberación controlada general, en la que se menciona agomelatina como uno de los posibles principios activos. En los documentos WO03061644 y WO2007068829 (Les Laboratoires Servier) se describe una composición farmacéutica orodispersable sólida de agomelatina. En el documento CN101991559 (Tianjin Hankang Pharmaceutical Biotechnology) se divulga una composición para cápsula de agomelatina, manitol, sílice y almidón pregelatinizado.

En el documento WO2011079608 (Shanghai Zhongxi Pharmaceutical Corporation) se describe un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas por granulación en húmedo. Se disuelve agomelatina (25 mg) en una solución ácida que contiene acidulante (etanol y ácido clorhídrico), se mezcla homogéneamente con un alcalinizante (hidróxido de sodio) y excipientes farmacéuticos (povidona). Este líquido de granulado se utiliza en un granulador por pulverización de fluido para la granulación de lactosa y almidón. Se mezclan carboximetil almidón sódico y estearato de magnesio tras la granulación húmeda y se comprime la mezcla en núcleos de comprimido que se revisten después con una película.

Se han descrito muchas formas polimórficas de agomelatina, p.ej., forma II (familia de patentes WO05077887 de Les Laboratoires Servier), forma III (familia de patentes de WO2007015003 de Les Laboratoires Servier), forma IV (familia de patentes de WO2007015002 de Les Laboratoires Servier), forma V (familia de patentes de WO2007015004 de Les Laboratoires Servier), forma VI (familia de patentes de WO2009095555 de Les Laboratoires Servier).

Tal como se ha señalado, en la solicitud de patente WO05077887 (Les Laboratoires Servier), se divulga la forma polimórfica II. En dicha solicitud de patente se describen formulaciones que comprenden 25 mg de agomelatina de la forma polimórfica II y que consiste además en una carga (monohidrato de lactosa, maltodextrina), lubricantes (estearato de magnesio y ácido esteárico), aglutinantes (almidón pregelatinizado o povidona), disgregantes (almidón o glicolato de celulosa sódica) y agentes de deslizamiento (sílice coloidal anhidra). Más adelante, se divulgaba la forma polimórfica 11 como preferente en todas las solicitudes de patente en los nuevos usos médicos de agomelatina (WO2007116136, WO2007028905, WO2008071869 y WO2008071870, todos ellos de Les Laboratoires Servier)

Además de las formas polimórficas de agomelatina, en los documentos de la técnica anterior se han divulgado co-cristales de agomelatina. El término "cocristal" o "co-cristal" ha de entenderse como un cristal molecular binario que contiene las moléculas del principio activo farmacéutico junto con otras especies moleculares en una relación estequiométrica definida en la que ambos componentes se encuentran en su estado neutro. Los términos "cocristal" y "co-cristal" se entienden por lo general como términos sinónimos en lo que se refiere a dicho sistema. El segundo componente en el co-cristal (el componente que no es el principio activo farmacéutico) se suele denominar "formador de co-cristal". Generalmente, los formadores de co-cristal farmacéuticamente aceptables incluyen cualquier molécula considerada aceptable como contra-ion para una sal farmacéutica o excipiente farmacéutico, como se lo conoce. Una definición comúnmente aceptada de co-cristal farmacéutico es un sistema cristalino que contiene una molécula farmacéutica activa y un formador de co-cristal que es sólido a una presión y temperatura ambiente en una relación estequiométrica definida, si bien el co-cristal no está limitado a contener solamente dos componentes. Los componentes del co-cristal están ligados por un enlace de hidrógeno y otras interacciones no covalentes y no iónicas (Akeroy and Salmon, *crystEngComm*, 2005, 439-448). Esta definición distingue co-cristales de solvatos cristalinos, en cuyo caso uno de los componentes es un líquido a presión y temperatura ambiente.

En las solicitudes de patente WO2012146371 (Zentiva) y WO2012168665 (Les Laboratoires Servier) se divulgan co-cristales de agomelatina.

En la anterior solicitud de patente WO2012146371 (Zentiva) se divulgan los co-cristales de agomelatina con un formador de co-cristal que posee al menos dos grupos carboxílicos o al menos un grupo sulfónico en su molécula, así como métodos para preparar dichos co-cristales que se pueden utilizar para la preparación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de depresión y trastorno depresivo mayor. Dichos co-cristales se pueden preparar de forma reproducible y tienen biodisponibilidad, estabilidad, higroscopia y propiedades mecánicas que los hacen adecuados para su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas que pueden satisfacer las regulaciones vigentes que rigen la calidad de las preparaciones farmacéuticas. En los ejemplos se especifican co-cristales con ácido cítrico, ácido maleico o ácido bencenosulfónico, así como métodos para su preparación.

La última solicitud de patente WO2012168665 (Les Laboratoires Servier) divulga co-cristales de agomelatina con ácidos orgánicos (p.ej., con ácido para-hidroxibenzoico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido gálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido glicólico y ácido cetoglutárico) y su preparación. Se notifica las ventajas del uso de los co-cristales en formulaciones farmacéuticas dado que es posible modificar (promover o reducir) la velocidad de disolución de agomelatina en comparación con el producto comercializado Valdoxan®. Los co-cristales de acuerdo con la solicitud de patente se pueden utilizar para la preparación de formulaciones farmacéuticas para administración oral, parenteral o nasal, como por ejemplo diferentes tipos de comprimidos, gránulos, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, inyecciones, etc. De acuerdo con la divulgación de la solicitud de patente, la posología puede variar entre 0,1 mg y 1 g de agomelatina al día, en una o más administraciones. Se divulga un comprimido de liberación inmediata que consiste en un co-cristal de agomelatina con ácido para-hidroxibenzoico (que corresponde a 25 mg de agomelatina), monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, maltodextrina, sílice coloidal anhidra y almidón de maíz pregelatinizado. Asimismo, se divulga un comprimido de liberación retardada que consiste en un co-cristal de agomelatina con ácido cetoglutárico (que corresponde a 25 mg de agomelatina), monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidra e hipromelosa

Sumario de la invención

El uso de agomelatina en forma de co-cristales mejora la biodisponibilidad de agomelatina. Sin embargo, los co-cristales de agomelatina con ácido orgánico presentan propiedades tecnológicas no deseables que hace que los procesos de fabricación de formulaciones farmacéuticas que comprenden co-cristales de agomelatina con ácido orgánico supongan un reto. Se ha dedicado una especial atención al problema de la adhesión de la masa y a las escasas propiedades de flujo de la masa que comprenden los co-cristales de agomelatina.

Al resolver estos problemas, se demostró que los siguientes parámetros eran significativos para el efecto de la invención:

- exclusión de los líquidos del proceso, así como de la formulación
- uso de co-cristales de agomelatina como una pre-mezcla de los mismos con un agente de deslizamiento
- nivel de concentración suficiente del agente de deslizamiento

Al resolver estos problemas, se demostró que los siguientes parámetros eran insignificantes para el efecto de la invención:

- 5 ▪ tamaño de partícula de los co-cristales de agomelatina
- tipo de proceso en seco utilizado
- para los comprimidos, la fuerza de compresión

10 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica de agomelatina para uso oral que comprende:

- agomelatina en forma de co-cristales de agomelatina con ácidos orgánicos y
- excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 15 caracterizada por que
- los cristales de agomelatina se utilizan en forma de pre-mezcla de co-cristales de agomelatina con un agente de deslizamiento,
- la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior o igual a 30:1, y
- 20 - el contenido de agua libre en los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados es inferior o igual a 7 % p/p.

25 Otro aspecto de la invención es un proceso de fabricación para la preparación de una formulación farmacéutica para uso oral que comprende agomelatina, caracterizado por que el proceso de fabricación es un proceso en seco y comprende la etapa de premezclado de la agomelatina en forma de co-cristales de agomelatina con ácidos orgánicos y al menos un agente de deslizamiento, en el que la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior o igual a 30:1.

Breve descripción de las figuras

30 Figura 1: Perfiles de disolución de dos lotes de formulación de acuerdo con la presente invención (línea 1 y línea 3) y dos lotes de formulaciones comerciales Valdoxan® (línea 2 y línea 4), a un pH 2,0.

35 Figura 2: Perfiles de disolución de dos lotes de formulación de acuerdo con la invención (línea 1 y línea 4) y dos lotes de formulaciones comerciales Valdoxan® (línea 2 y línea 3) a pH 4,5.

Figura 3: Perfiles de disolución de dos lotes de formulación de acuerdo con la invención (línea 1 y línea 3) y dos lotes de formulaciones comerciales Valdoxan® (línea 2 y línea 4) a pH 6,8.

40 Figura 4: Influencia del tamaño de partícula en el perfil de disolución de agomelatina (línea 1- D90 = 130 µm, línea 2 - D90 = 12 µm, línea 3 - Z90 = 60 µm).

Figura 5: Influencia de la dureza del comprimido en el perfil de disolución de agomelatina (línea 1- 96 N, línea 2 - 146 N, línea 3 - 66 N).

45 Descripción detallada

La composición y el proceso de fabricación utilizados para la preparación del producto original no son completamente aplicables para la preparación del producto de acuerdo con la presente invención debido a las diferentes propiedades físicas de los co-cristales. Dadas las propiedades físicas no deseables del co-cristal de agomelatina con ácidos orgánicos desde el punto de vista de la fabricación, se dedicó una especial atención a superar los problemas relativos a la adhesión y las escasas propiedades de flujo de la mezcla para formar comprimidos.

55 El principal problema que se tenía que resolver era el problema de la adhesión de la masa al equipo, p.ej., en el compactador y dentro de él, dentro del proceso de granulación, aunque principalmente en la superficie de los punzones durante la compresión. Asimismo, era necesario mejorar significativamente también las propiedades de flujo de la mezcla para comprimir y la estabilidad de la composición. Por otra parte, la composición y el proceso de fabricación del producto de la presente invención están diseñados para superar los retos tecnológicos y la cuestión de la estabilidad de la forma de dosificación que contiene agomelatina.

60 El primer enfoque evidente para dar soporte a la estabilidad y prevenir la descomposición de los co-cristales de agomelatina fue el uso de procesos en seco para la fabricación de la formulación farmacéutica final; pero, aunque no se esperaban retos tecnológicos, sorprendentemente, se produjeron muchos problemas con la adhesión de la masa entre sí y al equipo durante los procesos en seco habituales (es decir, procesos en los que se excluye el uso de líquidos - granulado en seco, compactación con rodillo, compresión directa) y no fue posible ni siquiera completar el proceso de fabricación.

El fallo se atribuyó al contenido de agua relativamente alto de algunos de los excipientes utilizados. Así pues, se repitió el proceso con excipientes con un contenido de agua libre inferior a 7 %. Sin embargo, una vez más se observó una adhesión a gran escala del material durante la granulación y, principalmente, durante la compresión. El problema resultó ser de tal envergadura que parecía imposible el uso de co-cristales de agomelatina para una preparación de formulaciones farmacéuticas a escala industrial en esta fase del desarrollo.

Se llevaron a cabo no obstante nuevas tentativas y, tras muchos experimentos, se observó cuáles eran los parámetros que permitían la producción de formulaciones farmacéuticas que comprenden co-cristales de agomelatina, no solamente a escala de laboratorio sino también industrial. A continuación, se describen en el presente documento las pruebas más esenciales que llevaron a la presente invención, ilustradas con los Ejemplos.

El objeto de la presente invención es por tanto una formulación farmacéutica que comprende un co-cristal de agomelatina y un proceso de fabricación adecuado para su producción a escala industrial.

Los elementos que se indican a continuación resultaron ser esenciales para el efecto técnico de la invención:

- el contenido de agua de la formulación farmacéutica
- la pre-mezcla del co-cristal de agomelatina con agente de deslizamiento
- la cantidad agente de deslizamiento

Los elementos que resultaron no ser cruciales para el efecto técnico de la presente invención son:

- el tamaño de partícula de los co-cristales
- el tipo de proceso en seco
- la dureza del comprimido (si la formulación está en forma de comprimidos).

El contenido de agua de la formulación farmacéutica

Se ha de reducir al mínimo el contenido de agua de la formulación farmacéutica. Esto se puede conseguir evidentemente a través de procesos de exclusión del agua y a través del uso de excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen un contenido de agua libre bajo y que no son higroscópicos. El bajo contenido de agua libre se define como inferior o igual a 7 % p/p.

Excluir la humedad del proceso de fabricación y de la formulación farmacéutica se considera una condición obvia pero esencial para conseguir el efecto de la invención.

Pre-mezcla de co-cristal de agomelatina con agente de deslizamiento

En la práctica farmacéutica habitual se suelen utilizar agentes de deslizamiento en procesos de fabricación de comprimidos y se añaden a la mezcla los agentes de deslizamiento inmediatamente antes de la compresión para formar comprimidos a fin de mejorar las propiedades de flujo del material. En los procesos habituales, se utilizan los agentes de deslizamiento en una cantidad de hasta 10 % p/p.

No obstante, al preparar la formulación farmacéutica de co-cristal de agomelatina y añadir el agente de deslizamiento de forma rutinaria en la última etapa antes de la compresión, se produce una importante adhesión del material a los punzones durante la compresión. La adición del agente de deslizamiento inmediatamente antes de la compresión de la masa del comprimido no fue suficiente en absoluto para evitar el problema relativo a la adhesión del material, incluso cuando se aumentó la cantidad de agente de deslizamiento significativamente por encima de los niveles de agente de deslizamiento utilizados habitualmente.

Sorprendentemente, se observó que el problema de la adhesión se solucionaba al utilizar parte del agente de deslizamiento en forma de pre-mezcla con el co-cristal de aglomerado en la formulación farmacéutica y fueron suficientes incluso los niveles de concentración de agente de deslizamiento utilizados habitualmente (hasta 10 % p/p de la formulación total).

Debe advertirse que el objeto de la presente invención no solamente son las formas farmacéuticas en comprimidos. Se aplica a cualquier forma de dosificación farmacéutica oral (p.ej. cápsulas, gránulos en sobrecitos, etc.) para resolver el problema de la adhesión mediante el uso de co-cristal de agomelatina en forma de su pre-mezcla con un agente de deslizamiento.

Cantidad de agente de deslizamiento

El uso de una pre-mezcla de co-cristal de agomelatina con el agente de deslizamiento en sí no es suficiente para conseguir el efecto de la presente invención. Tal como se demuestra en los ejemplos, para conseguir el efecto de la invención, es decir, preparar una formulación que comprende co-cristal, no solamente es fundamental el uso de la

pre-mezcla, sino también una concentración suficiente de agente de deslizamiento.

Dicho de otra forma, la pre-mezcla de co-cristal de agomelatina con el agente de deslizamiento no es suficiente para resolver el problema de la adhesión de la masa si la concentración de agente de deslizamiento utilizada no es lo suficientemente alta. Sin embargo, esto se aplica a la inversa también: la concentración suficientemente alta de agente de deslizamiento no resuelve el problema tecnológico de la adhesión de la masa en sí, sin llevar a cabo la etapa de pre-mezclado.

La cantidad total de agente de deslizamiento en la formulación farmacéutica final, por tanto, oscila entre 2 y 10 % p/p; sin embargo, al menos una parte de la cantidad total (p.ej. 1,7-9,7 % p/p, para comprimidos o 1,7-10 % p/p, para cápsulas) debe utilizarse en forma de pre-mezcla con el co-cristal de agomelatina para conseguir el efecto técnico de la presente invención.

La relación entre el co-cristal de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla no debe exceder el valor de 30:1 para conseguir el efecto técnico de la presente invención. Normalmente, la relación entre el co-cristal de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior a 15:1 y de forma sobre todo preferente está comprendido entre 5:1 y 10:1.

El tamaño de partícula de los co-cristales

Se evaluó el efecto del tamaño de partícula de los co-cristales de agomelatina en la adhesión de la masa dentro de la producción de formulaciones farmacéuticas que comprenden co-cristales de agomelatina, pero no se observó tal efecto.

Se utilizaron co-cristales de agomelatina con una distribución del tamaño de partícula caracterizada por valores D90 de 12 µm, 60 µm, 130 µm y 200 µm para la preparación de formulaciones farmacéuticas. En todos los casos, cuando se utilizaron los co-cristales de agomelatina en forma de pre-mezcla con el agente de deslizamiento y la cantidad de agente de deslizamiento fue la suficiente, tal como se ha definido, no se produjeron problemas tecnológicos. Por otra parte, en todos los casos, cuando no se pre-mezclaron los co-cristales de agomelatina con el agente de deslizamiento, se produjo una adhesión de la masa a gran escala y fue imposible completar el proceso de fabricación.

Se evaluó el efecto del tamaño de partícula de los co-cristales de agomelatina en los perfiles de disolución también, y no se observó ninguna influencia significativa.

Por tanto, los co-cristales de agomelatina de la distribución del tamaño de partícula caracterizada por valores D90 dentro del intervalo de 10 - 200 µm son adecuados para las formulaciones farmacéuticas que comprenden agomelatina en forma de co-cristales.

Tipo de proceso en seco

Tal como se ha señalado ya, el contenido de agua de las formulaciones farmacéuticas que comprenden co-cristales de agomelatina se ha de reducir al mínimo. Esto se puede conseguir evidentemente excluyendo los procesos en húmedo.

Para la preparación de las formulaciones farmacéuticas que comprenden los co-cristales de agomelatina son adecuados procesos en seco, tales como compresión directa para la preparación de comprimidos o granulación en seco, especialmente, la compactación con rodillo, para la preparación de gránulos. A continuación, se pueden mezclar opcionalmente los gránulos que comprenden co-cristales de agomelatina con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y comprimirse en comprimidos o cargarse en cápsulas. En cada uno de estos casos, sin embargo, se han de mezclar previamente los co-cristales de agomelatina con un agente de deslizamiento en una relación máxima entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento de 30:1, antes de la compresión directa o antes de la granulación en seco.

Cuando se llevan a cabo la compresión en seco o la granulación en seco por compactación con rodillo sin premezclado de los co-cristales de agomelatina con el agente de deslizamiento, tiene lugar la adhesión a gran escala de la masa al equipo durante el proceso de granulación.

➤ *Granulación en seco*

El proceso de granulación en seco es adecuado para fármacos de dosis medias y altas y es particularmente aplicable para principios activos farmacéuticos que son sensibles a la humedad. Esta tecnología resulta más eficaz en lo que se refiere a la expedición del proceso, el fácil manejo y el ahorro de tiempo y coste. El proceso de granulación en seco se puede describir del siguiente modo:

A/ PREMEZCLADO

Se tamizan y se mezclan en un recipiente co-cristales de agomelatina y un agente de deslizamiento. La relación máxima entre el co-cristal de agomelatina y el agente de deslizamiento es 30:1 p/p, normalmente, la relación es inferior a 15:1 siendo lo más preferente entre 5:1 y 10:1. Los parámetros del mezclado son comunes, p.ej., el mezclado a 25 - 40 rpm durante 5-15 min en un mezclador Turbula. Opcionalmente, se puede usar también una parte de la carga (normalmente un tercio de la cantidad de carga total) en la etapa de premezclado gracias a la mejora de las propiedades de flujo del agente de deslizamiento. No obstante, el uso de la carga en la pre-mezcla no es fundamental para conseguir el efecto técnico de la presente invención.

B/ HOMOGENIZACIÓN ANTES DE LA COMPACTACIÓN EN SECO

Tras esta etapa de premezclado, se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables al recipiente de acuerdo con los conocimientos habituales entre las personas especializadas; p.ej., carga(s), aglutinante(s) y/o lubricante(s) y se mezclan con la pre-mezcla formada en la etapa A/.

C/ GRANUACIÓN EN SECO Y TAMIZADO DE GRANULADOS

Se granula en seco la mezcla de la etapa B/, preferentemente con un compactador de rodillo, en las condiciones empleadas normalmente, y se tamiza.

D/ OTROS TRATAMIENTOS DE LOS GRANULADOS

Los gránulos obtenidos en la etapa C/ se pueden comprimir en comprimidos con una dureza de comprimido de 60 - 140 N (de acuerdo con los métodos descritos en la farmacopea europea) o cargarse en cápsulas. Antes de cualquiera de estas opciones, se pueden añadir otros excipientes (p.ej. agente(s) de deslizamiento y/o lubricante(s)) a los gránulos obtenidos en la etapa C/ y homogeneizar de acuerdo con el conocimiento habitual entre las personas especializadas. Si se comprime el granulado en comprimidos, opcionalmente, es posible revestir los comprimidos con uno o más revestimientos, p.ej. una cubierta de película, una cubierta de protección contra la humedad o una cubierta modificadora de la liberación.

➤ *Compresión directa*

El proceso de compresión en seco se puede utilizar para preparar formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden co-cristales de agomelatina. El proceso se puede describir del siguiente modo:

A/ PREMEZCLADO

Se tamizan y se mezclan en un recipiente co-cristales de agomelatina y un agente de deslizamiento. La relación máxima entre el co-cristal de agomelatina y el agente de deslizamiento es 30:1 p/p, normalmente, la relación es inferior a 15:1 siendo lo más preferente entre 5:1 y 10:1. Los parámetros del mezclado son comunes, p.ej., el mezclado a 25 - 40 rpm durante 5-15 min en un mezclador Turbula. Opcionalmente, se puede usar también una parte de la carga (normalmente un tercio de la cantidad total de carga) en la etapa de premezclado gracias a la mejora de las propiedades de flujo del agente de deslizamiento. No obstante, el uso de la carga en la pre-mezcla no es fundamental para conseguir el efecto técnico de la presente invención.

B/ HOMOGENIZACIÓN ANTES DE LA COMPACTACIÓN EN SECO

Tras esta etapa de premezclado, se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables al recipiente de acuerdo con los conocimientos habituales entre las personas especializadas; p.ej., carga(s), aglutinante(s) y/o lubricante(s) y se mezclan con la pre-mezcla formada en la etapa A/.

C/ COMPRESIÓN EN COMPRIMIDOS

Se comprime la mezcla obtenida en la etapa B/ en comprimidos con una dureza de comprimido de 60 - 140 N (de acuerdo con los métodos descritos en la farmacopea europea). Antes de la compresión se pueden añadir otros excipientes (p.ej. agente(s) de deslizamiento y/o lubricante(s)) y homogeneizarlos con los gránulos obtenidos en la etapa B/ de acuerdo con el conocimiento habitual entre las personas especializadas. Opcionalmente, se pueden revestir los comprimidos con uno o más revestimientos, p.ej. una cubierta de película habitual, una cubierta de protección contra la humedad o una cubierta modificadora de la liberación.

Dureza del comprimido

Para las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimido, no se observó ningún efecto de la fuerza de compresión en el problema de la adhesión ni se encontró ninguna influencia significativa en el perfil de disolución. Una dureza de comprimido de 60 - 140 N (de acuerdo con los métodos descritos en la farmacopea europea) es adecuada para los comprimidos que comprenden co-cristales de agomelatina.

Composición de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención

En la Tabla 1 se muestra la composición de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención.

5

Tabla 1: Composición general que comprende agomelatina en forma de co-cristales

Sustancia/tipo de excipiente	Intervalo de cantidad en la formulación (% en peso en la composición)
Co-cristal de agomelatina*	10 - 50
Agentes de deslizamiento (cantidad total)	2 - 10
Agentes de deslizamiento*,**	1,7 - 10
Cargas	30 - 80
Aglutinantes	1 - 5
Disgregantes	2 - 10
Lubricantes	0,5 - 7
Agentes de formación de película	hasta 5
Plastificantes	hasta 2
Pigmentos	hasta 1
* en forma de pre-mezcla	
** parte del agente de deslizamiento de la cantidad total de agente de deslizamiento utilizada en la pre-mezcla con co-cristales de agomelatina	

Tal como se ha mencionado, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tienen un contenido de agua libre inferior o igual a 7 % p/p y no son higroscópicos. A continuación, se exponen ejemplos de excipientes adecuados en la presente invención para ilustrar la presente invención, sin limitarla:

10

Cargas: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, beta-lactosa anhidra, monohidrato de alfa-lactosa, sorbitol en polvo, manitol en polvo, maltitol en polvo, xilitol en polvo, fosfato cálcico, sacarosa, carbonato cálcico y cualquier combinación de los mismos.

15

Aglutinantes: polivinil pirrolidonas, copovidona, hipromelosa, hiprolosa y otros ésteres de celulosa, éteres de celulosa y cualquier combinación de los mismos.

20

Disgregantes: Croscarmelosa sódica (glicolato almidón sódico), crospovidona, hidroxipropil celulosa sustituida inferior y cualquier combinación de los mismos.

25

Agentes de deslizamiento: sílice anhidra coloidal, talco, carbonato de magnesio, ácido esteárico y sus sales metálicas como estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, palmitato de magnesio, oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, macrogales (polietilen glicoles) de diferentes pesos moleculares y cualquier combinación de los mismos.

30

Lubricantes: estearil fumarato sódico, ácido esteárico, sales de ácido esteárico como estearato de magnesio, estearato cálcico, palmitato de magnesio, oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, sílice coloidal anhidra, macrogales (polietilen glicoles) y mezclas de los mismos.

Agentes de formación de película: Hipromelosa, hiprolosa, shellac

Plastificantes: Macrogales, glicerol

35

Pigmentos: óxidos férricos (amarillo, rojo, negro), dióxido de titanio, riboflavina, amarillo de quinolina, amarillo crepúsculo.

Las formulaciones pueden comprender, según se desee, tensioactivos, p.ej., lauril sulfato sódico, ésteres de ácido graso de polietilen sorbitano, éteres de alquil polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitano, polietilen glicoles, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos o mezclas de los mismos.

40

Definiciones

El término "co-cristal de agomelatina" significa un co-cristal de agomelatina con ácido orgánico.

45

El término "cocrystal" o "co-cristal" ha de entenderse como un cristal molecular binario que contiene las moléculas del

principio activo farmacéutico junto con otras especies moleculares en una relación estequiométrica definida en la que los componentes se encuentran en su estado neutro. Los términos “cocrystal” y “co-cristal” se entienden por lo general como términos sinónimos en lo que se refiere a dicho sistema. El segundo componente en el co-cristal (el componente que no es el principio activo farmacéutico) se suele denominar “formador de co-cristal”. Una definición comúnmente aceptada de co-cristal farmacéutico es un sistema cristalino que contiene una molécula farmacéutica activa y un formador de co-cristal que es sólido a una presión y temperatura ambiente en una relación estequiométrica definida, si bien el co-cristal no está limitado a contener solamente dos componentes. Los componentes del co-cristal están ligados por un enlace de hidrógeno y otras interacciones no covalentes y no iónicas (Aakeroy and Salmon, *crystEngComm*, 2005, 439-448). Esta definición distingue co-cristales de solvatos cristalinos, en cuyo caso uno de los componentes es un líquido a presión y temperatura ambiente.

Los formadores de co-cristal preferentes de la presente invención son ácido cítrico, ácido maleico o ácido bencenosulfónico.

Es aún más preferente como formador de co-cristal ácido cítrico. La relación molar preferente entre agomelatina y el formador de co-cristal ácido cítrico es 1:1. La expresión “proceso en seco” significa un proceso de fabricación en el que se evita cualquier uso de líquidos y solamente se emplean excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen un contenido de agua libre bajo. El “contenido de agua libre bajo” se define como inferior o igual a 7 % en peso del excipientes correspondiente.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-5 a continuación, ilustran la presente invención.

Los ejemplos 1 y 6 ilustran la composición optimizada de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención. Los Ejemplos 2-5 son ejemplos comparativos y fueron diseñados en una secuencia para demostrar el efecto de la invención.

El Ejemplo 2 muestra el efecto de la concentración de agente de deslizamiento en la formulación.

El Ejemplo 3 muestra el efecto de la presencia de la pre-mezcla de co-cristal de agomelatina con el agente de deslizamiento en la formulación.

En los Ejemplos 4 y 5, se determinó el efecto del tamaño de partícula del co-cristal de agomelatina, con respecto a la dureza del comprimido en los perfiles de disolución.

El proceso de disolución utilizado para determinar los perfiles de disolución se puede describir en todos los casos del siguiente modo: 900 ml de medio de disolución, palas, 50 rpm durante 45 minutos, a continuación, 150 rpm, pH del medio de disolución: pH 2 (0,01 M HCl), pH 4,5 (tampón fosfato), pH 6,8 (tampón fosfato).

Ejemplo 1a – Una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención

Tabla 2

Ingrediente		Función		Cantidad en comprimido /cps	
				mg	%
Carga del núcleo de comprimido o cápsula					
Agomelatina*		principio activo		25,00	18,7
Ácido cítrico *		formador de co-cristal		19,74	14,7
Celulosa microcristalina silicificada		carga, agente de deslizamiento		60,77	45,3
Polivinil pirrolidona 30		aglutinante		4,06	3,0
Sílice coloidal		agente de deslizamiento		6,50	4,9
Crospovidona		disgregante		7,80	5,8
Estearil fumarato sódico		lubricante		3,70	2,8
Estearato de magnesio		lubricante		0,50	0,4
ácido esteárico		lubricantes		2,00	1,5
Opcionalmente: revestimiento de película					
Methocel E5		agente de formación de película		2,39	1,8
Macrogol 6000		plastificante		0,57	0,4
Dióxido de titanio		colorante		0,30	0,2
Talco		colorante		0,61	0,5
Amarillo de óxido férrico		colorante		0,12	0,1

Total de masa de comprimido		134,00	100,0
*presentes en combinación como partes del co-cristal en el producto de fármaco			

Proceso de fabricación:

5 Se produjeron dos lotes de la composición que se muestra en la Tabla 2 por compactación con rodillo- lote número 420412 y lote número 541012. Se comprimieron los gránulos del lote número 541012 y parte de los gránulos del lote número 420412 en comprimidos. Se cargó el resto de los gránulos del lote número 420412 en cápsulas.

A/ PRE-MEZCLADO

10 Se tamizaron el co-cristal de agomelatina con ácido cítrico, un tercio (en peso) de la cantidad total de la celulosa microcristalina silicificada y una parte de sílice anhidra coloidal (aprox. 85 % de la cantidad total en peso) a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se homogeneizó en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 10 min.

B/ HOMOGENIZACIÓN ANTES DE LA COMPACTACIÓN EN SECO

15 Se tamizó el resto de celulosa microcristalina silicificada, povidona 30, estearil fumarato sódico y parte de crospovidona (aprox. 50 % de la cantidad total en peso) a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se añadieron a la pre-mezcla formada en la etapa A/ y se volvieron a homogeneizar en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 15 min.

C/ GRANULACIÓN EN SECO Y TAMIZADO DE GRÁNULOS

20 Se granuló la mezcla homogeneizada con un compactador de rodillo a una presión de 40 - 65 bar y se tamizó el granulado a través de un tamiz de $1,0 \pm 0,2$ mm.

D/ PREPARACIÓN DE MEZCLA PARA FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS O RELLENADO EN CÁPSULAS

25 Se tamizó el resto de la sílice anhidra coloidal y el resto de crospovidona a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se añadieron al granulado de la etapa C/, y se homogeneizaron en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 20 min. A continuación, se tamizaron ácido esteárico y estearato de magnesio a través del mismo tamiz y se añadieron a la mezcla y se homogeneizaron en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 5 min.

E1/ COMPRESIÓN

35 Se comprimó la mezcla lista para comprimir de la etapa anterior utilizando una máquina de formación de comprimidos rotatoria en las condiciones de uso normales.

40 Los núcleos de comprimido resultante fueron ovalados, biconvexos, de un tamaño de aproximadamente $9 \times 4,5$ mm (largo x ancho) y con una masa promedio de $130 \text{ mg} \pm 5 \%$.

F1/ REVESTIMIENTO

45 Se preparó la suspensión de revestimiento utilizando Methocel E5, Macrogol 6000, dióxido de titanio, talco, amarillo de óxido férrico y agua purificada. Se revistieron los núcleos utilizando una suspensión de revestimiento en una máquina revestidora. Los comprimidos revestidos con película fueron comprimidos revestidos con película biconvexos, ovalados amarillos, de un tamaño de aproximadamente $9 \times 4,5$ mm (largo x ancho) y con una masa media de $134 \text{ mg} \pm 5\%$.

E2/ RELLENADO DE CÁPSULAS

50 Se cargó la mezcla de la etapa anterior en cápsulas de un tamaño de cápsula 2 con una carga de la cápsula de $130 \text{ mg} \pm 5 \%$.

Resultados:

55 El Ejemplo 1 corresponde a los lotes de producto número 420412 y 541012. Estos experimentos tuvieron éxito. El proceso de fabricación no fue laborioso ni se produjo adhesión y las propiedades de flujo fueron satisfactorias. Los perfiles de disolución *in vitro* (se muestran en la figura 1), así como otros parámetros físico-químicos (se muestran en el Ejemplo 1b y en las Tablas 3 y 4) del producto fueron satisfactorias.

Ejemplo 1b – Prueba de estabilidad de la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención

60 En las Tablas 3 y 4 se muestran las pruebas de estabilidad de comprimidos de agomelatina (lote número 420412).

Los comprimidos resultaron estables en unas condiciones de almacenamiento de 40 °C / 75 % de humedad relativa, así como 25 °C / 60 % de humedad relativa. Se sometió a prueba el producto comercial Valdoxan® en condiciones de almacenamiento de 40 °C / 75 % humedad relativa con fines comparativos (Tabla 5). No se observó ninguna diferencia comparativa entre los dos productos.

5

Tabla 3: Estabilidad de los comprimidos que comprenden co-cristales de agomelatina (lote número 420412) en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de humedad relativa

Prueba	Límite	Lanzamiento	3 meses
Aspecto	Comprimido revestido con película biconvexo ovalado amarillo	Satisfactorio	Satisfactorio
Masa promedio de 1 comprimido revestido con película	0,127- 0,141g	0,136 g	0,137 g
Polimorfismo	Conformidad con el patrón de co-cristal de referencia	Satisfactorio	Satisfactorio
Ensayo de agomelatina en 1 comprimido revestido con película	23,7 - 26,3 mg	25,3 mg	25,0 mg
Prueba de disolución	Q = 75 % de la cantidad declarada en 30 min	Ø 91,1 %	Ø 87,8 %
Pruebas de pureza:			
- Impurezas conocidas individualmente	NMT 0,4 %	< 0,05 %	< 0,05 %
- Impurezas desconocidas individualmente	NMT 0,2 %	< 0,05 %	< 0,05 %
- Total de impurezas	NMT 1,0 %	< 0,05 %	< 0,05 %
Agua	NMT 6,0 %	2,1 %	2,2 %

10

Tabla 4: Estabilidad de comprimidos que comprenden co-cristales de agomelatina (lote número 420412) en condiciones de almacenamiento de 25 °C/60 % humedad relativa

Prueba	Límite	Lanzamiento	3 meses
Aspecto	Comprimido revestido con película biconvexo ovalado amarillo	Satisfactorio	Satisfactorio
Masa promedio de 1 comprimido revestido con película	0,127- 0,141g	0,136 g	0,137 g
Polimorfismo	Conformidad con el patrón de co-cristal de referencia	Satisfactorio	Satisfactorio
Ensayo de agomelatina en 1 comprimido revestido con película	23,7 - 26,3 mg	25,3 mg	24,9 mg
Prueba de disolución	Q = 75 % de la cantidad declarada en 30 min	Ø 91,1 %	Ø 85,0 %
Pruebas de pureza:			
- Impurezas conocidas individualmente	NMT 0,4 %	< 0,05 %	< 0,05 %
- Impurezas desconocidas individualmente	NMT 0,2 %	< 0,05 %	< 0,05 %
- Total de impurezas	NMT 1,0 %	< 0,05 %	< 0,05 %
Agua	NMT 6,0 %	2,1 %	2,4 %

Tabla 5: Estabilidad de comprimidos comerciales Valdoxan® en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de humedad relativa

Prueba	Límite	Al comienzo de la prueba de estabilidad	3 meses
Aspecto	Comprimido revestido con película biconvexo ovalado amarillo	Satisfactorio	Satisfactorio
Polimorfismo	Conformidad con el patrón de co-cristal de referencia	Forma II	Forma II
Ensayo de agomelatina en 1 comprimido revestido con película	23,7 - 26,3 mg	24,44 mg	24,47 mg
Prueba de disolución	Q = 75 % de la cantidad declarada en 30 min	Ø 91,2 %	Ø 90,3 %
Pruebas de pureza:			
- Total de impurezas	NMT 1,0 %	< 0,05 %	< 0,05 %
Agua	NMT 6,0 %	4,9 %	5,0 %

15

Ejemplo 2 – Influencia de una menor cantidad de agente de deslizamiento en la viabilidad del proceso de fabricación de los comprimidos que comprenden co-cristales de agomelatina

Tabla 6

Tabla 6			
Ingrediente	Función	cantidad en comprimido /cps	
		mg	%
Carga del núcleo de comprimido o cápsula			
Agomelatina*	principio activo	25,00	18,7
ácido cítrico *	formador de co-cristal	19,74	14,7
Celulosa microcristalina silicificada	carga, agente de deslizamiento	66,55	49,7
Povidona	aglutinante	4,06	3,0
sílice coloidal	agente de deslizamiento	0,66	0,5
crospovidona	disgregante	7,80	5,8
estearil fumarato sódico	lubricante	3,70	2,8
estearato de magnesio	lubricante	0,50	0,4
ácido esteárico	lubricantes	2,00	1,5
Revestimiento de película			
Methocel E5	agente de formación de película	2,39	1,8
Macrogol 6000	plastificante	0,57	0,4
Dióxido de titanio	colorante	0,30	0,2
Talco	colorante	0,61	0,5
Amarillo de óxido férrico	colorante	0,12	0,1
Total de masa de comprimido		134,00	100,0
*presentes en combinación como partes del co-cristal en el producto de fármaco			

Proceso de fabricación:

El proceso de fabricación de los comprimidos fue idéntico al descrito en el Ejemplo 1. La única diferencia en comparación con el Ejemplo 1 es la menor cantidad de agente de deslizamiento sílice coloidal a 0,5 %. Se aumentó la cantidad de carga adecuadamente para compensar la disminución de la concentración de agente de deslizamiento.

Resultados:

A pesar de la aplicación del proceso de fabricación que comprende la etapa de premezclado, la adhesión del material a la superficie de los punzones durante la compresión no fue aceptable. La cantidad de agente de deslizamiento no fue la suficiente para evitar la adhesión; por lo tanto, la composición no fue adecuada para una fabricación de rutina y el proceso de fabricación tuvo que detenerse antes de la etapa de revestimiento.

Ejemplo 3a – Influencia de un proceso de fabricación modificada sin premezclado del co-cristal, parte de la carga y sílice

En este ejemplo, se ilustra el proceso de granulación en seco habitual en el que se añaden agentes de deslizamiento, así como lubricantes, inmediatamente antes de la compresión para mejorar las propiedades de flujo del material. Los demás materiales de partida se homogenizan en una sola etapa antes de la granulación en seco. Se utilizó la misma composición de ingredientes que la mostrada en el Ejemplo 1 para preparar los núcleos de comprimido.

Proceso de fabricación

A+B/ HOMOGENIZACIÓN ANTES DE COMPACTACIÓN EN SECO

Se tamizaron el co-cristal de agomelatina con ácido cítrico, celulosa microcristalina silicificada, povidona 30, estearil fumarato sódico y crospovidona a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se homogenizó en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 10 min.

C/ GRANULACIÓN EN SECO Y TAMIZADO DE GRÁNULOS

Se granuló la mezcla homogenizada preparada en la etapa A+B tal como se ha descrito en Ejemplo 1.

D/ PREPARACIÓN DE MEZCLA PARA FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS

Se mezcló el granulado preparado en la etapa C con la sílice coloidal y se siguió tratando como en el Ejemplo 1.

5 E/ COMPRESIÓN, F/ REVESTIMIENTO

Se llevó a cabo la compresión tal como se ha descrito en el Ejemplo 1; sin embargo tuvo que detenerse el proceso debido a la adhesión a gran escala de la masa al equipo.

10 Resultados:

A pesar de que se utilizó la misma composición de ingredientes, tanto cualitativa como cuantitativamente, que en el Ejemplo 1, se produjo una adhesión significativa del material al equipo, sobre todo a la superficie de los punzones debido a que faltó la etapa de pre-mezclado. Este proceso de fabricación, por tanto, no es adecuado para una fabricación de rutina si la composición es la misma que la del Ejemplo 1.

Ejemplo 3b – Influencia del premezclado en la compresión directa

Se utilizó la misma composición de ingrediente que la que se ha mostrado en el ejemplo 1 para preparar núcleos de comprimido por compresión directa. Se mezclaron todos los ingredientes y, a continuación, se comprimieron en núcleos de comprimido. El proceso se complicó debido a las escasas propiedades de fluido del material. Además, se produjo una adhesión a gran escala del material al equipo, principalmente en los punzones, en cuanto se produjeron unos pocos comprimidos. Se tuvo que detener el proceso de fabricación sin completarse la producción.

Se realizó otra tentativa y se mezclaron previamente los co-cristales de agomelatina con ácido cítrico, primero, con un tercio (en peso) de la cantidad total de celulosa microcristalina silicificada y una parte de sílice coloidal anhidra (aprox. 85% de la cantidad total en peso) y se homogeneizó la mezcla en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 10 min. Se añadieron los demás excipientes a la pre-mezcla y se homogeneizaron por mezclado en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 10 min. Se comprimió la mezcla resultante en núcleos de comprimido y se revistieron con película.

Resultados:

El proceso habitual de compresión directa no fue adecuado para la preparación de comprimidos que comprendían co-cristales de agomelatina. La etapa de pre-mezclado de los co-cristales de agomelatina y agente de deslizamiento resolvió el problema tecnológico relativo a la adhesión.

Ejemplo 4- Influencia de la distribución del tamaño de partícula

Se sometió a prueba la influencia del tamaño de partícula de agomelatina en forma de co-cristales en el problema de la adhesión, así como en los perfiles de disolución de los comprimidos revestidos con película resultantes.

La distribución del tamaño de partícula de agomelatina en forma de co-cristales en estos tres lotes fue la siguiente (medido según el método de microscopio electrónico de barrido (SEM):

Lote No. 500812/A	90 % partículas por debajo de 12 μm
Lote No. 500812/C	90 % partículas por debajo de 130 μm
Lote No. 500812/D	90 % partículas por debajo de 60 μm

a/ Proceso de fabricación de acuerdo con la invención

Se prepararon tres lotes de comprimidos revestidos con película según un proceso de fabricación idéntico al del Ejemplo 1. Para cada lote, se utilizaron co-cristales de agomelatina con diferente distribución del tamaño de partícula. La composición cualitativa y cuantitativa fue idéntica también.

b/ Proceso de fabricación sin etapa de pre-mezclado

Se produjeron tres lotes según el proceso descrito en el Ejemplo 3a/. Para cada lote, se utilizaron co-cristales de agomelatina con diferentes distribuciones del tamaño de partícula. La composición cualitativa y cuantitativa fue idéntica también.

Resultados:

No se observó que el tamaño de partícula de la agomelatina en forma de co-cristales influyera en el problema de la adhesión.

En el caso a/ se produjeron los tres lotes sin que se produjeran problemas tecnológicos y se midieron los perfiles de disolución a un pH 2 (0,01 M HCl); 900 ml de medio; palas; 50 rpm; tras 45 minutos 150 rpm (los resultados de muestran en la Figura 4). Ni el proceso de fabricación ni los perfiles de disolución resultaron afectados por la distribución del tamaño de partícula de la agomelatina en forma de co-cristales. No se observó ningún cambio significativo del perfil de disolución dentro del intervalo de tamaño de partícula sometido a ensayo y por tanto, el tamaño de partícula es óptimo.

En el caso b/, se produjeron problemas significativos con la adhesión de la masa al equipo durante la fabricación de los tres lotes.

La distribución del tamaño de partícula de los co-cristales de agomelatina no tuvo efecto en el problema de la adhesión.

Ejemplo 5- Influencia de la dureza del comprimido en la disolución

Se sometieron a prueba tres lotes con diferente dureza de comprimido (de acuerdo con los métodos descritos en farmacopea europea) de la misma composición y según el proceso de fabricación descrito en el Ejemplo 1 (66 N, 96 N y 146 N) para averiguar la influencia de este parámetro en el problema de la adherencia dentro del proceso de fabricación, así como en los perfiles de disolución.

Resultado:

No se observó ningún efecto de la fuerza de compresión en el problema de la adherencia. No se observó ninguna influencia significativa en el perfil de disolución. Se ha observado una disolución ligeramente más lenta en los comprimidos de una dureza mayor de aproximadamente 146 N.

Ejemplo 6 – Composición y proceso de acuerdo con la invención

Tabla 7

Ingrediente	Función	cantidad en comprimido /cps	
		mg	%
Carga del núcleo de comprimido o cápsula			
Agomelatina*	principio activo	25,00	18,7
Ácido cítrico *	formador de co-cristal	19,74	14,7
Celulosa microcristalina silicificada	carga, agente de deslizamiento	60,77	45,3
Polivinil pirrolidona 30	aglutinante	4,06	3,0
Sílice coloidal	agente de deslizamiento	6,50	4,9
Crospovidona	disgregante	7,80	5,8
Estearil fumarato sódico	lubricante	3,70	2,8
Estearato de magnesio	lubricante	0,50	0,4
Ácido esteárico	lubricantes	2,00	1,5
Revestimiento de película			
Methocel E5	agente de formación de película	2,39	1,8
Macrogol 6000	plastificante	0,57	0,4
Dióxido de titanio	colorante	0,30	0,2
Talco	colorante	0,61	0,5
Amarillo de óxido férrico	colorante	0,12	0,1
Total de masa de comprimido		134,00	100,0
*presentes en combinación como partes del co-cristal en el producto de fármaco			

Proceso de fabricación:

Se preparó la misma composición que la del Ejemplo 1, pero se sustituyó la celulosa microcristalina silicificada por celulosa microcristalina. El proceso de fabricación fue similar al utilizado en Ejemplo 1:

A/ PREMEZCLADO

Se tamizaron co-cristal de agomelatina con ácido cítrico y una parte de sílice anhidra coloidal (aprox. 85% de la cantidad total en peso) a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se homogeneizó por mezclado en un mezclador

Turbula a 32 ± 2 rpm durante 10 min.

B/ HOMOGENIZACIÓN ANTES DE COMPACTACIÓN EN SECO

- 5 Se tamizó celulosa microcristalina, povidona 30, estearil fumarato sódico y una parte de crospovidona (aprox. 50 % de la cantidad total en peso) a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se añadieron a la pre-mezcla formada en la etapa A/ y se volvió a homogeneizar en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 15 min.

C/ GRANULACIÓN EN SECO Y TAMIZADO DE GRÁNULOS

- 10 Se granuló la mezcla homogeneizada con un compactador de rodillo a una presión de 40 - 65 bar y se tamizó el granulado a través de un tamiz de $1,0 \pm 0,2$ mm.

D/ PREPARACIÓN DE MEZCLA PARA LA FORMADO DE COMPRIMIDOS O RELLENADO DE CÁPSULAS

- 15 Se tamizó el resto de la sílice anhidra coloidal y el resto de crospovidona a través de un tamiz de $0,8 \pm 0,2$ mm y se añadieron al granulado de la etapa C/, y se homogeneizaron en un mezclador Turbula a 32 ± 2 rpm durante 20 min. Después se tamizaron ácido esteárico y estearato de magnesio a través del mismo tamiz y se añadieron a la mezcla y se homogeneizaron en un mezclador a 32 ± 2 rpm durante 5 min.

E/ COMPRESIÓN

- 25 Se comprimó la mezcla lista para compresión de la etapa anterior utilizando una máquina de formado de comprimidos rotatoria en las condiciones utilizadas habitualmente. Esta mezcla también podría ser adecuada para cargar cápsulas, si se requiere.

Los núcleos de comprimido resultantes eran ovalados, biconvexos, de un tamaño de aproximadamente 9 x 4,5 mm (largo x ancho) y un promedio de masa de $130 \text{ mg} \pm 5 \%$.

F/ REVESTIMIENTO

- 35 Se preparó una suspensión de revestimiento utilizando Methocel E5, Macrogol 6000, dióxido de titanio, talco, amarillo de óxido férrico y agua purificada. Se revistieron con película núcleos utilizando una suspensión de revestimiento en una máquina revestidora. Los comprimidos revestidos con película eran comprimidos revestidos con película, biconvexos, ovalados, amarillos, de un tamaño de aproximadamente 9 x 4,5 mm (largo por ancho) y un promedio de masa de $134 \text{ mg} \pm 5 \%$.

Resultados:

- 40 El proceso de fabricación fue fácil de manejar y no se observaron problemas de adhesión del material al equipo.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de agomelatina para uso oral, que comprende

- agomelatina en forma de co-cristales de agomelatina con ácidos orgánicos y
- excipientes farmacéuticamente aceptables,
- caracterizada por que la formulación se obtiene por que
- los co-cristales de agomelatina se utilizan en forma de pre-mezcla de los co-cristales de agomelatina con un
- agente de deslizamiento,
- la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior o igual
- a 30:1, y
- el contenido de agua libre en los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados es inferior o igual al 7 %
- p/p.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 1, en la que la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior a 15:1.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla está comprendida entre 5:1 y 10:1 incluyendo los valores límite.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la agomelatina está en forma de co-cristal de agomelatina con ácido cítrico.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 4, en la que la agomelatina está en forma de co-cristal de agomelatina con ácido cítrico siendo la relación molar entre agomelatina y ácido cítrico 1:1.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la distribución de tamaños de partícula de los co-cristales de agomelatina **se caracteriza por** un valor D90 entre 10 y 200 µm incluyendo los valores límite.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende (en peso)

- 10-50 % de co-cristales de agomelatina
- 2-10 % de uno o más agentes de deslizamiento, de los que el 1,7-10% están en forma de pre-mezcla con los co-cristales de agomelatina
- 30-80 % de una o más cargas
- 1-5 % de uno o más aglutinantes
- 2-10 % de uno o más disgregantes
- 0,5-7 % de lubricantes
- opcionalmente hasta el 5 % de agentes de formación de película
- opcionalmente hasta el 2 % de plastificantes
- opcionalmente hasta el 1 % pigmentos.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende (en peso)

- 30-40 % de co-cristales de agomelatina
- 5-7 % de uno o más agentes de deslizamiento, de los que 4,7-7 % están en forma de pre-mezcla con co-cristales de agomelatina
- 35-55 % de una o más cargas
- 3-5 % de uno o más aglutinantes
- 6-10 % de uno o más disgregantes
- 0,5-7 % de lubricantes
- opcionalmente hasta el 5 % de agentes de formación de película
- opcionalmente hasta el 2 % de plastificantes
- opcionalmente hasta el 1 % de pigmentos.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación farmacéutica está en forma de comprimidos, cápsulas o granulados.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por la composición que se muestra en la siguiente tabla:

Ingrediente	Función	cantidad en comprimido /cps	
		mg	%
Agomelatina*	principio activo	25,00	18,7
Ácido cítrico *	formador de co-cristal	19,74	14,7
Celulosa microcristalina silicificada	carga, agente de deslizamiento	60,77	45,3
Polivinil pirrolidona 30	aglutinante	4,06	3,0
Sílice coloidal	agente de deslizamiento	6,50	4,9
Crospovidona	disgregante	7,80	5,8
Estearil fumarato sódico	lubricante	3,70	2,8
Estearato de magnesio	lubricante	0,50	0,4
Ácido esteárico	lubricantes	2,00	1,5

en la que la agomelatina está en forma de sus co-cristales con ácido cítrico y en la que un tercio de la celulosa microcristalina silicificada y un 85 % en peso de la cantidad total de sílice coloidal se utilizan en forma de pre-mezcla con los co-cristales de agomelatina.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde la formulación farmacéutica está en forma de granulado y se carga en cápsulas o en sobrecitos.

12. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde la formulación farmacéutica está en forma de comprimidos.

13. La formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 12, en la que los comprimidos además están revestidos de película.

14. Un proceso de fabricación de una formulación farmacéutica para uso oral que comprende agomelatina, **caracterizado por que** el proceso de fabricación es un proceso en seco y por comprender la etapa de premezclado de agomelatina en forma de co-cristales de agomelatina con ácidos orgánicos y al menos un agente de deslizamiento, en donde la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior o igual a 30:1.

15. El proceso de fabricación de acuerdo con reivindicación 14, en el que la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla es inferior o igual a 15:1.

16. El proceso de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en el que la relación entre los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento en la pre-mezcla está comprendida entre 5:1 y 10:1 incluyendo los valores límite.

17. El proceso de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la pre-mezcla de los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento se trata posteriormente a través del proceso de compresión directa para dar comprimidos.

18. Los procesos de fabricación de acuerdo con reivindicación 17, en los que los comprimidos se revisten además con película.

19. El proceso de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la pre-mezcla de los co-cristales de agomelatina y el agente de deslizamiento se trata posteriormente a través del proceso de granulación en seco para dar un granulado.

20. El proceso de fabricación de acuerdo con reivindicación 19, en el que la granulación en seco es compactación con rodillo.

21. El proceso de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, en el que el granulado se carga en cápsulas.

22. El proceso de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, en el que el granulado se carga en sobrecitos.

23. El proceso de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, en el que el granulado se comprime en comprimidos.

24. El proceso de fabricación de acuerdo con reivindicación 23, en el que los comprimidos se revisten además con película.

5 25. El proceso de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-24, en el que agomelatina está en forma de co-cristal de agomelatina con ácido cítrico.

26. El proceso de fabricación de acuerdo con la reivindicación 25, en el que agomelatina está en forma de co-cristal de agomelatina con ácido cítrico, siendo la relación molar entre agomelatina y ácido cítrico 1:1.

10

Figura 1

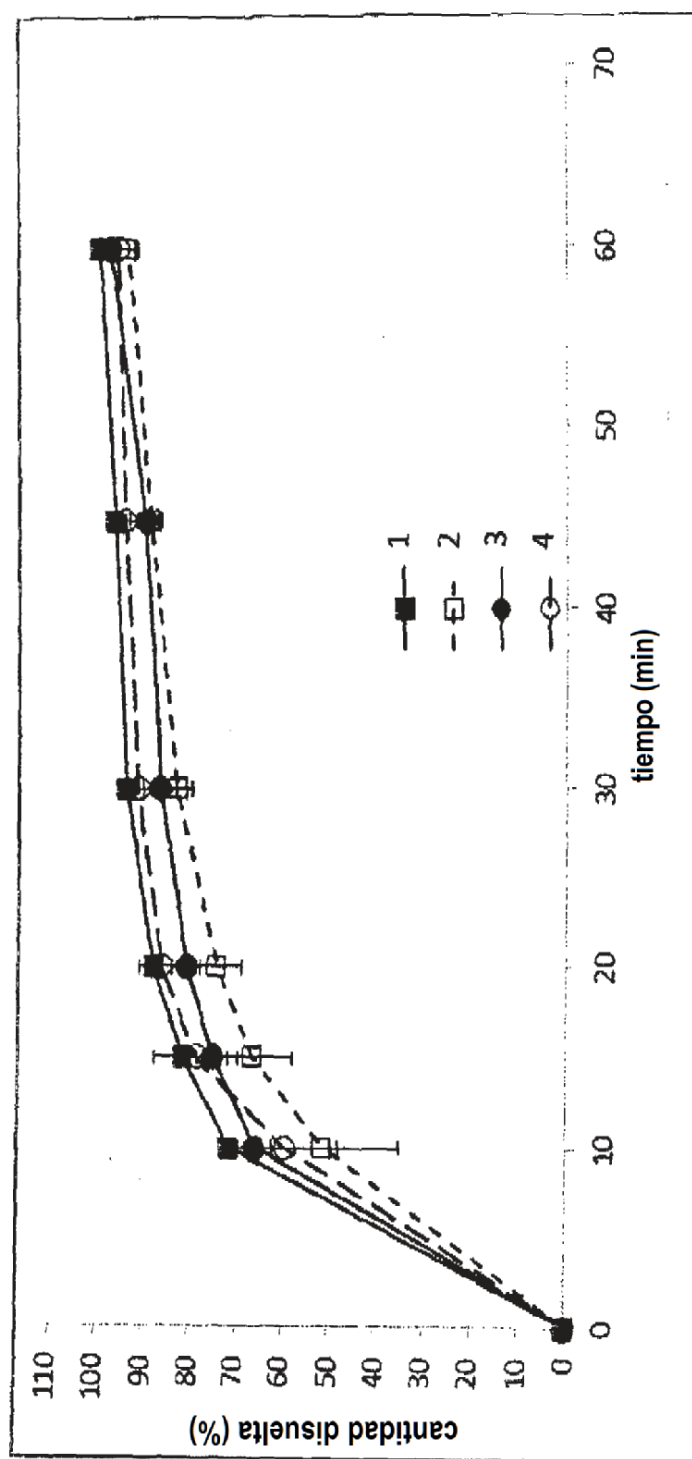


Figura 2

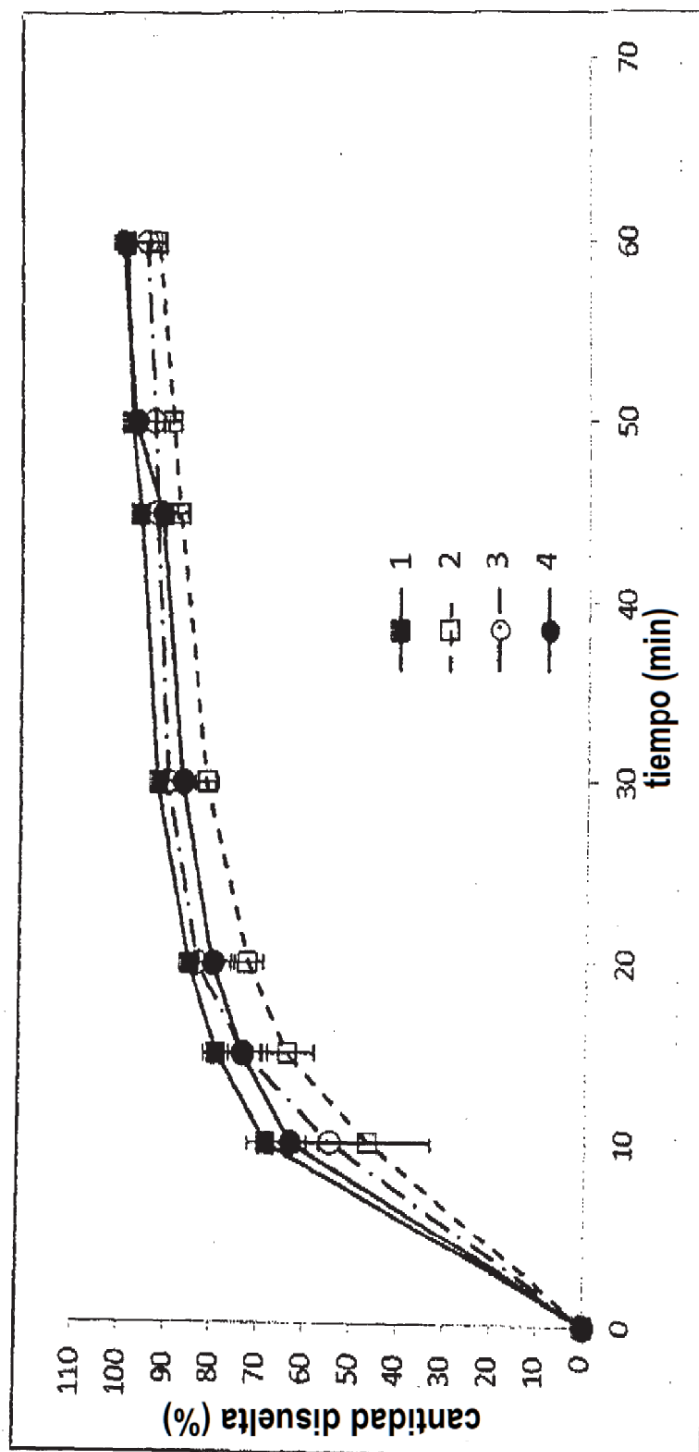


Figura 3

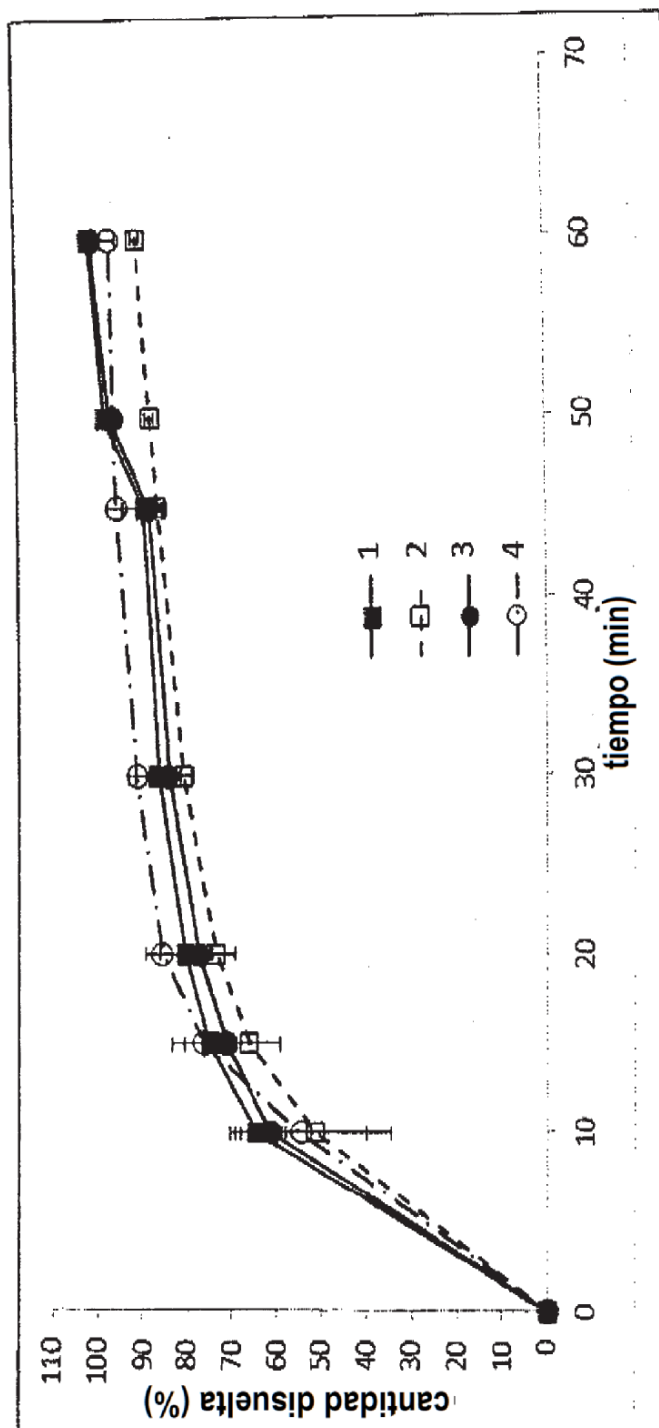


Figura 4

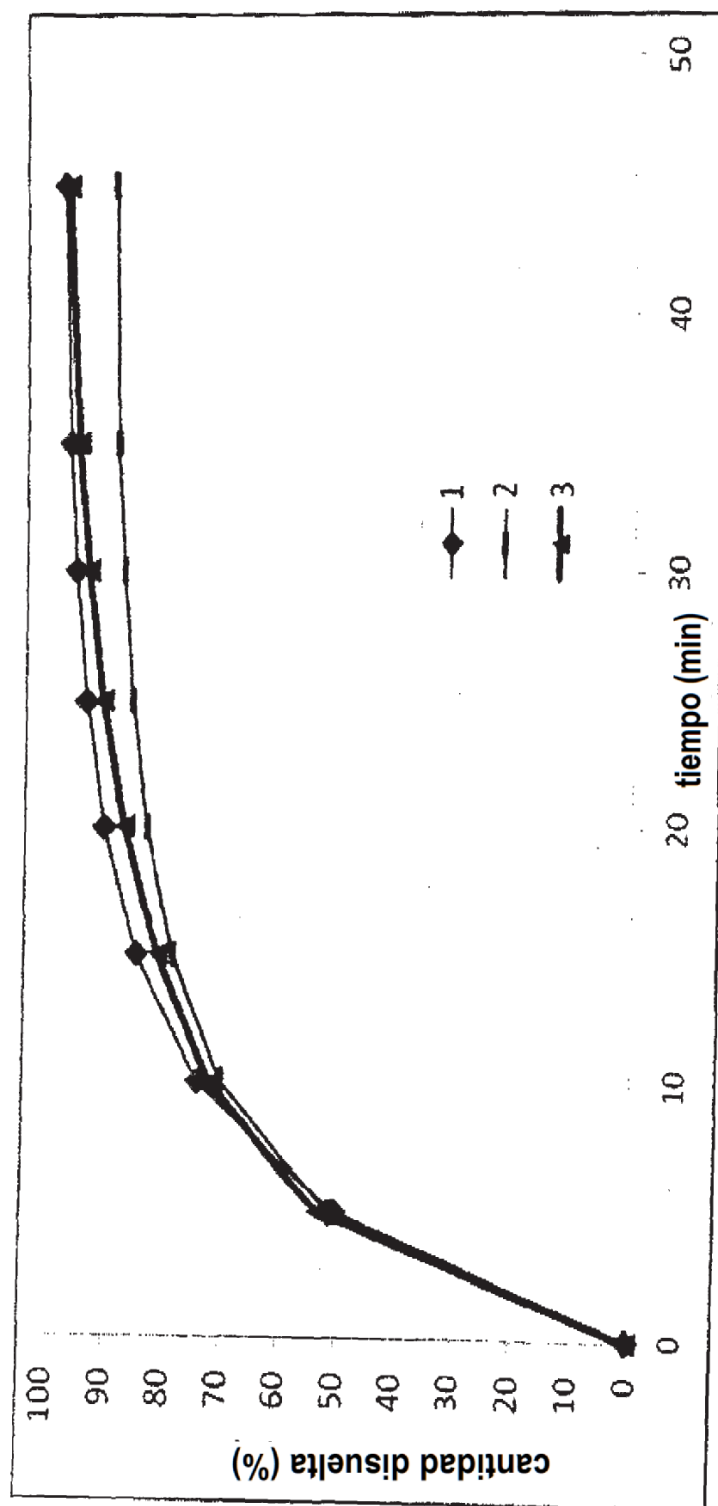


Figura 5

