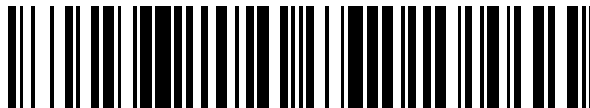


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 369**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2009 PCT/EP2009/005559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012482**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09777576 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2323634**

54 Título: **Composición de ropinirol**

30 Prioridad:

01.08.2008 SI 200800192

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

15.03.2018

73 Titular/es:

**KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO (100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI**

72 Inventor/es:

**ZADNIK, JERNEJ y
VRECER, FRANC**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 659 369 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 de ropinirol.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica novedosa que comprende ropinirol.

Antecedentes de la invención

10

El ropinirol es un agonista de dopamina D₂ que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas. El ropinirol y su sal clorhidrato se divulgaron por primera vez en el documento EP113964. Más tarde se publicaron muchas más solicitudes de patente que se referían al ropinirol, tales como los documentos EP266033, EP299602, EP300614, WO9415918, EP831810, EP1272167, EP1435921, EP1656118, WO200504011 y WO2005074387.

15

El documento EP1272167 describe la preparación de un comprimido multicapa, en particular un comprimido multicapa de liberación controlada, que comprende una capa activa que contiene un principio activo, sustancias poliméricas hidrófilas, sustancias lipófilas y sustancias auxiliares, y una o más capas de barrera que contienen sustancias poliméricas hidrófilas, sustancias lipófilas y sustancias auxiliares. La desventaja de los comprimidos multicapa según el documento EP1272167 es que son bastante complicados de producir, dado que la velocidad de disolución se controla con la posición de las distintas capas, sus espesores, así como sus composiciones, que incluyen muchos excipientes farmacéuticos diferentes.

20

El documento WO03/035042 también se refiere a un comprimido de liberación controlada multicapa que comprende una capa activa que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sustancias poliméricas hidrófilas, sustancias lipófilas y sustancias auxiliares, y una o más capas de barrera que contienen sustancias poliméricas hidrófilas, sustancias lipófilas y sustancias auxiliares. De nuevo, la desventaja de dicha invención es que los comprimidos son bastante complicados de producir, dado que la velocidad de disolución se controla con la posición de las distintas capas, sus espesores, así como sus composiciones, que incluyen muchos excipientes farmacéuticos diferentes.

25

30

El documento WO2005/018605 proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada de administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ropinirol, o una sal del mismo, en una matriz. La primera desventaja del proceso divulgado en dicho documento es que aún resulta preferible formar un comprimido de doble capa. La segunda desventaja del proceso y las composiciones del documento WO2005/018605 es que la formulación con el mejor rendimiento según el ejemplo 8 requiere un proceso de preparación bastante complicado que incluye mezclado con alto cizallamiento del principio activo con una primera parte del diluyente, después de lo cual la mezcla se mezcla con bajo cizallamiento con la segunda parte del diluyente. Solo después de haber aplicado el mismo procedimiento, que precisa mucho tiempo, a la segunda mezcla puede utilizarse una prensa de doble capa giratoria para formar comprimidos de doble capa.

35

40

Descripción detallada de la invención

El problema solucionado por la presente invención era, por lo tanto, proporcionar una composición farmacéutica de ropinirol o sus sales farmacéuticamente aceptables que permita un proceso sencillo, que ahorre tiempo y dinero, de preparación de una forma farmacéutica sólida de administración oral de liberación mantenida.

45

La composición según la presente invención es sencilla de fabricar y no precisa ningún equipo diseñado especialmente (por ejemplo, ninguna prensa de doble capa giratoria) dado que los comprimidos no comprenden capas separadas, y posibilita la liberación prolongada de ropinirol desde la composición adecuada para una administración de una vez al día a los pacientes.

50

Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición de matriz sólida farmacéutica en forma de un comprimido tal como se define en la reivindicación 1.

55

Otras formas de realización preferidas de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

El ropinirol según la presente invención está preferentemente en forma de sal, especialmente en forma de la sal clorhidrato. De forma más preferida se utiliza el clorhidrato de ropinirol de forma cristalina I según el documento WO2005/080333.

60

La composición farmacéutica según la presente invención se formula en una forma farmacéutica en forma de un comprimido. La composición según la presente invención se presenta en forma de un comprimido de matriz que puede fabricarse mediante compresión directa o mediante granulación. La expresión comprimido de matriz se

65

utiliza para designar un comprimido cuyo núcleo es una mezcla homogénea de principio activo farmacéutico y excipientes y que no comprende capas separadas, como se ha indicado anteriormente. En otras palabras, significa un comprimido monocapa.

- 5 Los excipientes opcionales que pueden utilizarse en la composición adicionalmente a los mencionados anteriormente en los puntos b y c son diluyentes, disgregantes, agentes hidrófobos, antioxidantes, aglutinantes, tensioactivos, deslizantes o lubricantes.

10 El núcleo del comprimido de matriz puede recubrirse opcionalmente con un recubrimiento que mejore el aspecto y las características fisicoquímicas del núcleo del comprimido de matriz sin influir en el perfil de liberación de ropinirol.

15 El formador de matriz hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). El formador de matriz hidrófilo se utiliza en una concentración comprendida entre el 40% y el 60% (p/p) con respecto al peso total de la composición (es decir, sin el recubrimiento en el caso de comprimidos recubiertos).

20 Los formadores de matriz hidrófilos particularmente preferidos son hidroxipropilmetilcelulosas que contienen un contenido de metoxilo del 19 al 24% y un contenido de hidroxipropoxilo del 4 al 12%. Estas están conformes con el requerimiento de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para la sustitución de tipo 2208 de hipromelosa. Son más preferidas hidroxipropilmetilcelulosas que tienen una viscosidad de 4.000 mPa.s a 250.000 mPa.s determinada en solución acuosa al 2% del polímero a 20 °C según el procedimiento de la USP tal como hidroxipropilcelulosa disponible con las denominaciones comerciales hipromelosa K4M, hipromelosa K100M e hipromelosa K250M.

25 El modificador de la velocidad de liberación hidrófilo es un carbómero. Los carbómeros preferidos son polímeros de ácido acrílico conocidos, en general, por su denominación comercial Carbopol®, especialmente homopolímeros de carbómeros de tipo A que tienen un intervalo de viscosidad de 4000-11000 cP (ensayo según USP/NF: Brookfield RVT huso N° 5, 20 rpm, neutralizado a pH 7,3 a 7,8 al 0,5% en peso), tales como Carbopol 71G NF y/o Carbopol 971 P. Se caracterizan también por un contenido residual bajo de acetato de etilo, tal como inferior al 0,5%(p/p). Su contenido de ácido carboxílico se encuentra en el intervalo del 52 al 68% (p/p), calculado en base seca.

35 Los modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos se utilizan en el intervalo de concentración del 3 al 40% (p/p), preferentemente del 10 al 30% (p/p) del peso total de la composición.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "modificador de la velocidad de liberación" significa sustancias que sirven para modificar la velocidad de liberación de agentes terapéuticos. El modificador de la velocidad de liberación ayudará a proporcionar una liberación controlada del agente terapéutico y coopera con el formador de matriz hidrófilo.

45 Los agentes hidrófobos pueden seleccionarse de entre ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa; éteres de celulosa hidrófobos tales como etilcelulosa; ceras y grasas tales como aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, cera de carnauba y cera microcristalina; alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio y derivados de ácido graso tales como monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo o similares. Los agentes hidrófobos preferidos son behenato de glicerilo y, en particular, aceite de ricino hidrogenado. Los agentes hidrófobos pueden utilizarse en el intervalo de concentración del 5 al 40% (p/p), preferentemente del 10 al 30% (p/p), del peso total de la composición.

50 Los diluyentes pueden seleccionarse de entre sacarosa, lactosa, manitol, dextrosa, sorbitol, trehalosa, almidón y sus derivados, celulosa microcristalina, sales de calcio de ácido fosfórico tales como hidrogenofosfato de calcio en estado anhidro o hidratado o una combinación de los mismos. Los diluyentes se utilizan preferentemente en el intervalo del 5 al 50% (p/p), de forma más preferida en el intervalo del 10 al 40% (p/p). Se prefieren lactosa y celulosa microcristalina. También se prefieren mezclas de lactosa y en particular lactosa monohidratada y celulosa, de forma más preferida un compuesto secado por pulverización que consiste en alfa-lactosa monohidratada y celulosa en polvo, de la forma más preferida un compuesto que consiste en el 70% (p/p) de alfa-lactosa monohidratada y el 25% (p/p) de celulosa en polvo. Dichas mezclas están disponibles comercialmente como Cellactose®. El diluyente más preferido es la lactosa monohidratada.

60 Los aglutinantes pueden seleccionarse de entre polímeros hidrosolubles tales como éteres de celulosa solubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa (que tiene una viscosidad como solución al 2% en agua a 20 °C inferior a 20 cps (determinada según el procedimiento de la USP), preferentemente inferior a 15 cps y de la forma más preferida inferior a 10 cps), hidroxipropilcelulosa, que contiene no menos del 52,0% (p/p) y no más del 81,0%(p/p) de grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CHOHCH₃), hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, povidona, copovidona, poli(alcohol vinílico) y/o materiales insolubles en agua tales como almidón y sus derivados, celulosa microcristalina. Los aglutinantes se utilizan preferentemente en una cantidad de hasta el 10% (p/p), de forma más preferida del 1 al 8% (p/p) y de la forma más preferida del 2 al 6% (p/p).

5 Los disgregantes pueden seleccionarse de entre crospovidona, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida que contienen no menos del 5,0% (p/p) y no más del 16,0% (p/p) de grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CHOHCH₃), polacrilina potásica; se prefiere la carboximetilcelulosa sódica.

10 Los antioxidantes pueden seleccionarse de entre alfa-tocoferol, hidroxitolueno butilado; hidroxianisol butilado, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, alfa-tocoferol, ascorbato de sodio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, rutina, quercetina, ácido de café, ácido fumárico, ácido cítrico monohidratado o similares, prefiriéndose el hidroxitolueno butilado y el hidroxianisol butilado.

Los tensioactivos pueden seleccionarse de entre tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos, ésteres de azúcar, poloxámeros o similares.

15 Los deslizantes pueden seleccionarse de entre dióxido de silicio coloidal (Aerosil), talco, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, fosfato de calcio, celulosa en polvo u óxido de magnesio.

20 Los lubricantes pueden seleccionarse de entre estearatos metálicos, tales como estearato de magnesio, de calcio, de cinc o de aluminio, almidón fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico.

Si la cantidad total de ingredientes es inferior al 100%, se añaden excipientes adicionales, tales como disgregantes, agentes hidrófobos, antioxidantes y/o deslizantes.

25 Las composiciones más particularmente preferidas son:

Composición D

clorhidrato de ropinirol	del 0,3 al 3,2% en peso
hidroxipropilmetilcelulosa	del 45 al 55% en peso
lactosa monohidratada	del 25 al 35% en peso
estearato de magnesio	aproximadamente el 2% en peso
carbómero	aproximadamente el 4% en peso
aceite de ricino hidrogenado	aproximadamente el 10% en peso
silíce coloidal	del 0 al 1% en peso

Los núcleos de comprimidos sin recubrir tienen preferentemente un peso en el intervalo de 300 a 600 mg y pueden recubrirse opcionalmente con un recubrimiento de película.

30 El núcleo que contiene el fármaco puede fabricarse mediante procesos del estado de la técnica tales como compresión directa, compresión de granulado obtenido mediante procesos del estado de la técnica tales como granulación en húmedo, granulación de masa fundida en caliente y/o granulación en seco.

35 En una forma de realización de la presente invención el núcleo de matriz que contiene el clorhidrato de ropinirol se produce mediante compresión directa de la mezcla en polvo que contiene clorhidrato de ropinirol, un formador de matriz hidrófilo y por lo menos un ingrediente adicional seleccionado de entre modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos, agentes hidrófobos, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, antioxidantes, deslizantes y lubricantes, en el que el formador de matriz hidrófilo se utiliza en una relación con respecto al fármaco de 40:1 a 190:1.

40 En otra forma de realización de la invención, el núcleo del comprimido de matriz que contiene clorhidrato de ropinirol puede producirse mediante granulación, pudiendo realizarse el proceso de granulación en presencia de un disolvente, como los procesos de granulación en húmedo en lecho fluidizado, o en granuladores de alto cizallamiento, en los que pueden utilizarse agua y/o disolventes orgánicos, o sus mezclas, como vehículos para la preparación de un líquido de granulación, o en ausencia de un líquido de granulación, como un proceso de

45

granulación en seco, tal como compactación con rodillos, o precompresión (*slugging*), o procesos de granulación de masa fundida. El líquido de granulación para la granulación en húmedo puede estar compuesto por un vehículo solo o pueden estar disueltos, suspendidos y/o emulsionados en el vehículo que forma el líquido de granulación excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre diluyente, aglutinante, antioxidante, tensioactivo.

En una forma de realización especial de la presente invención, cuando se realiza la granulación por medio de un procedimiento en masa fundida en caliente, se utiliza por lo menos un componente, preferentemente un aglutinante, que tiene un punto de fusión o de transición vítrea o de reblandecimiento inferior a 150 °C, preferentemente inferior a 120 °C y de la forma más preferida en el intervalo de 35 a 90 °C.

En otra forma de realización de la invención puede realizarse la granulación de masa fundida en caliente utilizando por lo menos una sustancia, preferentemente un polímero con un peso molecular promedio de 20.000 a 8.000.000 g/mol, preferentemente de 30.000 a 7.000.000 g/mol, que tenga un punto de fusión o de transición vítrea o de reblandecimiento inferior a 200 °C, preferentemente inferior a 180 °C. El punto de transición vítrea y/o de reblandecimiento del polímero puede reducirse utilizando un plastificante adecuado tal como polietilenglicol de bajo peso molecular con un peso molecular promedio inferior a 10.000 g/mol, preferentemente inferior a 8.000 g/mol, polisorbato, propilenglicol, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos y/o hidroxicarboxílicos tales como citrato de trietilo o behenato de glicerina.

El granulado se formula mediante transformación de la mezcla en polvo que contiene clorhidrato de ropinirol, uno o más formadores de matriz hidrófilos, uno o más modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos y, por lo menos, un ingrediente adicional seleccionado de entre diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes o tensioactivos en gránulos mediante los procesos del estado de la técnica mencionados anteriormente tales como granulación en seco, en húmedo o de masa fundida. El granulado obtenido se mezcla con excipientes extragranulares seleccionados de entre agentes de la velocidad de liberación hidrófilos, diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes y se comprime dando núcleos de comprimidos.

El tamaño de partícula promedio del granulado obtenido mediante granulación en húmedo puede encontrarse en el intervalo de 50 a 400 µm.

Preferentemente, el clorhidrato de ropinirol y una parte de los excipientes se criban y se mezclan homogéneamente en un granulador de alto cizallamiento antes de la granulación. Como vehículo para la preparación del líquido de granulación se utiliza de la forma más preferida agua. El agua se añade a la mezcla en polvo seca mediante boquillas de pulverización, prefiriéndose una boquilla de pulverización de aire de atomización. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclan con excipientes adicionales. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir que tienen un peso cada uno en el intervalo de 300-600 mg.

Se utilizan aglutinantes de bajo punto de fusión en caso de granulación de masa fundida en caliente de ropinirol. Una mezcla homogénea de clorhidrato de ropinirol y por lo menos un excipiente seleccionado de entre formadores de matriz hidrófilos, modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos, agentes hidrófobos, diluyentes, disgregantes, antioxidantes se granula con un aglutinante en estado fundido o reblandecido, pudiendo realizarse la fusión y/o el reblandecimiento del aglutinante *in situ* calentando la mezcla en polvo que incluye el aglutinante de bajo punto de fusión a la temperatura de fusión del aglutinante o añadiendo aglutinante fundido. El aglutinante de bajo punto de fusión puede seleccionarse de entre excipientes que tienen un punto de fusión inferior a 100 °C, preferentemente inferior a 80 °C y de la forma más preferida entre 35 y 70 °C tales como poloxámeros, polietilenglicoles con un peso molecular inferior a 10.000 g/mol, glicéridos parciales, ésteres de macrogol-glicérido con ácidos grasos con 10 a 22 átomos de C, ésteres de azúcar o similares. Un polímero que tenga un punto de reblandecimiento inferior a 200 °C puede seleccionarse de entre povidona con valores de K de 12 a 90, copovidona, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, copolímero de bloques de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol, poli(alcohol vinílico). Un procedimiento especialmente preferido de granulación que utiliza los polímeros reblandecidos descritos anteriormente es la extrusión de masa fundida conocida por el estado de la técnica.

Pueden utilizarse formadores de matriz hidrófilos, modificadores de la velocidad de liberación, agentes hidrófilos, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, antioxidantes exclusivamente intragranularmente, o exclusivamente extragranularmente, o pueden utilizarse parcialmente intragranularmente y parcialmente extragranularmente.

En una forma de realización especial de la invención el núcleo del comprimido que contiene el fármaco puede recubrirse opcionalmente con recubrimientos hidrosolubles basados en polímeros hidrosolubles seleccionados de entre éteres de celulosa tales como grados de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica, copolímeros de bloques de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol comercializados como Kollicoat IR y/o Kollicoat Protect. Dicho recubrimiento puede contener opcionalmente otros ingredientes tales como estabilizantes,

agentes antiadherentes, plastificantes, pigmentos y colorantes. El recubrimiento puede mejorar el aspecto físico, como el color, la lisura de la superficie, que es importante para la procesabilidad durante el envasado de comprimidos en envases primarios tales como blísteres del comprimido recubierto y la facilidad para deglutir los comprimidos por parte de los pacientes, reduce la adsorción de agua (humedad) y la difusión de oxígeno en el núcleo. El recubrimiento puede realizarse mediante un equipo del estado de la técnica tal como tambores de recubrimiento y recubridores de lecho fluidizado.

Un agente de recubrimiento preferido está basado en HPMC con la adición de plastificante y opacificante que está comercialmente disponible como recubrimiento Opadry®, tal como Opadry y-1-7000. El recubrimiento contiene preferentemente pigmentos tales como óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro negro. El recubrimiento se aplica preferentemente en una cantidad del 1 al 6% (p/p), preferentemente del 2 al 4% (p/p) con respecto al peso del núcleo del comprimido. El espesor del recubrimiento puede encontrarse en el intervalo de 5 a 50 µm, preferentemente de 10 a 30 µm.

Se obtienen composiciones de recubrimiento particularmente preferidas según la invención recubriendo composiciones C y D tal como se han definido anteriormente con un recubrimiento de Opadry y-1-7000 y la adición opcional de óxidos de hierro.

La formulación que comprende ropinirol o su sal y excipientes adecuados preparada según los procedimientos tecnológicos posibles descritos anteriormente muestra, cuando se mide mediante el procedimiento de USP Basket (malla 10) a 200 rpm en 500 ml de tampón de fosfato, pH 6,8, la siguiente velocidad de disolución *in vitro*:

del 10 al 30% de ropinirol se libera en 2 horas
 del 35 al 70% de ropinirol se libera en 8 horas
 del 55 al 85% de ropinirol se libera en 12 horas y
 por lo menos el 70% de ropinirol se libera en 20 horas.

El contenido de humedad y agua es un parámetro muy importante que se debe controlar a fin de lograr una formulación farmacéutica sólida final estable. En consecuencia, el contenido de agua en la forma farmacéutica sólida deberá limitarse para que sea inferior al 2,5% p/p, determinado mediante el procedimiento de Karl-Fisher de la farmacopea. Además, el material de envase primario deberá proteger, por lo tanto, la formulación de la humedad ambiental. Los comprimidos que contienen clorhidrato de ropinirol pueden envasarse en recipientes estancos al aire tales como recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre tal como un cierre de polipropileno (PP) y con o sin un desecante, blísteres de película de aluminio o blísteres de policlorotrifluoroetileno (Aclar®) o cualquier otro envase impermeable al vapor de agua adecuado. Pueden utilizarse adicionalmente gases inertes tales como nitrógeno, argón o helio o el vacío para asegurar una atmósfera inerte en el entorno de la forma farmacéutica, tal como un comprimido o una cápsula, en el envase primario sellado. La atmósfera inerte según la presente invención significa que la concentración de oxígeno en la atmósfera alrededor de la forma farmacéutica sólida tal como un comprimido que contiene ropinirol o su sal envasada en el envase primario es inferior al 10% (v/v), preferentemente inferior al 5% (v/v) y de la forma más preferida inferior al 2% (v/v). La concentración de oxígeno en la atmósfera que envuelve los gránulos puede determinarse por medio de cromatografía de gases.

El ropinirol utilizado en la presente invención puede prepararse según procedimientos ya conocidos tales como procedimientos divulgados en los documentos EP113964, EP266033, EP300614, EP526529, WO9415918, WO2005040115, WO2005067922, WO2005105741 WO2005080333 EP1568689, CN1754874, WO2006123356, WO2007010557, WO2007110880, WO2007110879, CN1958570, CN1974553, WO2008075169, WO2008084499 y/o US20090043111. También puede recristalizarse y/o purificarse adicionalmente a un nivel de pureza superior al 99%, 99,5% o el 99,9%.

La invención se ilustra mediante referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: - Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K250M, lactosa monohidratada y aceite de ricino hidrogenado. A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K250M adicional, Carbopol 71G NF y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesan cada uno 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	9,12
Hipromelosa K250M	250,00
Lactosa monohidratada	143,38
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	37,50
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 2: - Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

- 5 Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K250M y lactosa monohidratada. A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K250M adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesan cada uno 10 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	9,12
Hipromelosa K250M	250,00
Lactosa monohidratada	160,88
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 3: - Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

- 15 Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M y lactosa monohidratada. A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesan cada uno 20 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	2,28
Hipromelosa K100M	250,00
Lactosa monohidratada	167,72
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 4: - Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

- 25 Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M y lactosa monohidratada. A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, Carbopol 71G NF, polietilenglicol (PEG 6000), dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos 30 sin recubrir de la composición siguiente que pesan cada uno 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	2,28
Hipromelosa K100M	250,00
Lactosa monohidratada	140,72

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Carbopol 71G NF	20,00
Polietilenglicol PEG 6000	22,00
Dióxido de silicio coloidal	5,00
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 5: Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M, lactosa monohidratada y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesan cada uno 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	2,28
Hipromelosa K100M	250,00
Lactosa monohidratada	164,72
Dióxido de silicio coloidal	3,00
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 6: Recubrimiento

Se disuelven y/o se dispersan 447,76 g de Opadry y-1-7000, 1,34 g de óxido de hierro rojo y 0,90 g de óxido de hierro amarillo en 2550,0 g de agua purificada. Los comprimidos sin recubrir obtenidos en los Ejemplos 3 y 5 se recubren con la dispersión anterior en un tambor de recubrimiento. Así se obtuvieron comprimidos recubiertos que pesaban 515,0 mg.

Ejemplo 7: - Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M, lactosa monohidratada, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) e hidroxitolueno butilado. A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesaban cada uno 500,0 mg.

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	2,28
Hipromelosa K100M	250,00
Lactosa monohidratada	164,67
Dióxido de silicio coloidal	3,00
Hidroxitolueno butilado	0,05
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 8: Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M, lactosa monohidratada y dióxido

de silicio coloidal (Aerosil 200). A la mezcla obtenida se añade una mezcla acuosa de etanol al 50% con hidroxianisol butilado disuelto. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesaban cada uno 500,0 mg.

5

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	2,28
Hipromelosa K100M	250,00
Lactosa monohidratada	164,67
Dióxido de silicio coloidal	3,00
Hidroxianisol butilado	0,05
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	20,00
Estearato de magnesio	10,00

Ejemplo 9: Formulación que contiene clorhidrato de ropinirol preparada mediante granulación en húmedo

10

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M, lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa (HPC Klucel EF), dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). A la mezcla obtenida se añade agua purificada. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesaban cada uno 500,0 mg.

15

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido
Clorhidrato de ropinirol	9,12
Hipromelosa K250M	250,00
Lactosa monohidratada	143,38
Aceite de ricino hidrogenado	50,00
Carbopol 71G NF	37,50
Estearato de magnesio	10,00

20

Ejemplo 10:

25

Composición

Ingrediente	mg/núcleo de comprimido			
	2 mg	3 mg	4 mg	8 mg
Clorhidrato de ropinirol	2,28	3,42	4,56	9,12
Hipromelosa K100M	250,00	250,00	250,00	250,00
Lactosa monohidratada	164,72	163,58	162,44	157,88
Aceite de ricino hidrogenado	50,00	50,00	50,00	50,00
Carbopol 71 G NF	20,00	20,00	20,00	20,00
Aerosil 200	3,00	3,00	3,00	3,00
Estearato de magnesio	10,00	10,00	10,00	10,00
Opadry y-1-7000	14,925	13,975	13,585	13,585
Óxido de hierro rojo	0,045	0,950	0,283	0,991
Óxido de hierro amarillo	0,030	0,045	0,991	0,283
Óxido de hierro negro	0	0,030	0,141	0,141

Se tamizan y se mezclan entre sí clorhidrato de ropinirol, hipromelosa K100M, lactosa monohidratada y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). A la mezcla obtenida se añade agua purificada utilizando una boquilla de aire de

atomización. La mezcla resultante se granula, se seca y se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 para dar gránulos, que se mezclaron con hipromelosa K100M adicional, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) adicional, Carbopol 71G NF, aceite de ricino hidrogenado y estearato de magnesio. La mezcla se trata con una máquina para fabricar comprimidos con punzones de 15 mm x 8 mm ovales para dar, de esta forma, comprimidos sin recubrir de la composición siguiente que pesaban cada uno 500,0 mg.

Recubrimiento

Se disuelven o se dispersan Opadry y-1-7000, óxido de hierro amarillo y opcionalmente óxido de hierro negro en agua purificada. Los comprimidos sin recubrir obtenidos se recubren con una dispersión preparada en un tambor de recubrimiento. Así se obtienen comprimidos recubiertos que pesan 515,0 mg.

El clorhidrato de ropinirol utilizado en los ejemplos 1-10 estaba en una forma cristalina I según el documento WO2005080333. La distribución del tamaño de partícula de diferentes punzones se muestra en la tabla siguiente:

Lote	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tamaño de partícula promedio [µm]	81	57	49	141	53	63	125	55	38
d10 [µm]	2,1	11,1	4,8	22,6	6,7	6,4	17,8	8,7	6,6
d50 [µm]	34,1	38,2	34,2	103	38,8	47,2	92,4	42,2	31,7
d90 [µm]	223	106	106	309	111	144	285	111	76,6

Lote	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tamaño de partícula promedio [µm]	154	156	129	62	67	68	15	21	24
d10 [µm]	16,5	21,6	20,4	7,9	8,8	8,3	2,2	1,6	3,0
d50 [µm]	110	117	95,1	47,2	52,1	49,3	7,2	6,0	10,0
d90 [µm]	358	348	290	134	139	149	41,3	54,3	38,2

La distribución del tamaño de partículas de clorhidrato de ropinirol se determinó mediante difracción láser utilizando un instrumento de difracción láser Malvern Mastersizer 2000. Las muestras para análisis se prepararon dispersando una cantidad pesada de partículas de clorhidrato de ropinirol en aceite vegetal. Con el lote 1 se utilizó también una sonicación de dos minutos. La expresión "tamaño de partícula promedio" representa el diámetro de partícula medio.

Definiciones de denominaciones comerciales

Denominación comercial	Descripción genérica	Proveedor
Carbopol 71G NF	Homopolímero de carbómero de tipo A, Carboxipolimetileno, gránulos	Lubrizol
Carbopol 971 P	Homopolímero de carbómero de tipo A, Carboxipolimetileno, polvo	Lubrizol
Aerosil 200	Dióxido de silicio ahumado con un área superficial BET de 200 m ² /g.	Evonik
PEG 6000	Polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6000	Clariant
Opadry y-1-7000	Hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, Macrogol 400	Colorcon
Hipromelosa K250M	Hidroxipropilmetilcelulosa con peso molecular de 250000	Dow Chemical
Hipromelosa K100M	Hidroxipropilmetilcelulosa con peso molecular de 100000	Dow Chemical
Celactosa	Compuesto secado por pulverización que consiste en el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa	Meggle
Resina Polyox PEO WSR 303	Óxido de polietileno con una viscosidad de 7.500-10.000 mPas (solución acuosa al 1% a 25 °C)	Dow Chemical

REIVINDICACIONES

1. Composición de matriz sólida farmacéutica que se presenta en forma de un comprimido que no comprende capas separadas, comprendiendo dicha composición
- 5 a) ropinirol o su sal;
- b) uno o más formadores de matriz hidrófilos, siendo el formador de matriz hidrófilo hidroxipropilmetilcelulosa, estando la concentración del formador de matriz hidroxipropilmetilcelulosa comprendida entre el 40 y el 60% (p/p) con respecto al peso total de la composición sin el recubrimiento en el caso de un comprimido recubierto;
- 10 c) uno o más modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos, siendo el modificador de la velocidad de liberación hidrófilo un carbómero, estando la concentración del modificador de la velocidad de liberación carbómero comprendida entre el 3 y el 40% (p/p) con respecto al peso total de la composición sin el recubrimiento en el caso de un comprimido recubierto; y
- 15 d) opcionalmente otros excipientes,
- 20 presentando la composición, cuando se mide mediante el procedimiento de USP Basket (malla 10) a 200 rpm en 500 ml de tampón de fosfatos, pH 6,8, la siguiente velocidad de disolución *in vitro*:
- del 10 al 30% de ropinirol se libera en 2 horas;
- del 35 al 70% de ropinirol se libera en 8 horas;
- 25 del 55 al 85% de ropinirol se libera en 12 horas; y
por lo menos el 70% de ropinirol se libera en 20 horas.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ropinirol está en forma de clorhidrato de ropinirol.
- 30 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el modificador de la velocidad de liberación hidrófilo es un homopolímero de carbómero de tipo A.
- 35 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| clorhidrato de ropinirol | del 0,3 al 3,2% en peso |
| hidroxipropilmetilcelulosa | del 45 al 55% en peso |
| lactosa monohidratada | del 25 al 35% en peso |
| estearato de magnesio | el 2% en peso |
| carbómero | el 4% en peso |
| aceite de ricino hidrogenado | el 10% en peso |
| sílice coloidal | del 0 al 1% en peso. |
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un recubrimiento hidrosoluble.
- 40 6. Composición según la reivindicación 5, en la que el recubrimiento se selecciona de entre éteres de celulosa, grados de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica.