

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 704**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2015 PCT/IB2015/055098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2015 E 15738484 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3166596**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéutica**

30 Prioridad:

07.07.2014 US 201462021271 P

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

19.10.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BEATO, STEFANIA y
QUINTON, PEGGY**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 686 704 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

Formas de dosificación farmacéutica

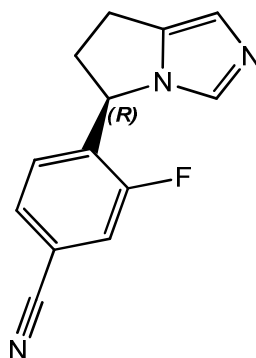
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas para administración oral que comprenden la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se refiere además a procesos de elaboración de dichas formas solidas de dosificación farmacéutica.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo y un método para su preparación se divulgó en el documento WO2007/024945

Dicho compuesto se representa mediante la fórmula (1) y se referencia en la presente como una sustancia fármaco o compuesto de la fórmula (1).



(1)

15 El compuesto de la fórmula (1) tiene propiedades que modifican la hormona adrenal y se puede utilizar para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por el aumento en los niveles de hormona del estrés y/o disminución de los niveles de hormonas andrógenas en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, el compuesto de la fórmula (1) puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, caquexia, síndrome coronario agudo, síndrome de estrés crónico, síndrome de Cushing o síndrome metabólico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dichos usos médicos del compuesto de la fórmula (1) se describieron en WO2011/088188.

25 El documento WO2013153129 divulga una combinación de análogos de somatostatina con la fórmula (1). Esta combinación puede darse para administración oral. Varias formas cristalinas y amorfas del compuesto de la fórmula (1) y métodos para preparar dichas formas se describen en el documento WO2013/109514. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas específicas o formas de dosificación farmacéuticas para suministrar el compuesto de la fórmula (1) a pacientes no se describen a profundidad.

Resumen de la invención

30 Como cada ingrediente farmacéuticamente activo (API) tiene sus propias características físicas, químicas y farmacológicas, una composición farmacéutica y forma de dosificación adecuada tiene que ser diseñada de forma individual para cada ingrediente farmacéuticamente activo nuevo.

El diseño de una composición farmacéutica, una forma de dosificación farmacéutica, así como también un proceso de fabricación farmacéutico comercialmente viable para el compuesto de la fórmula (1) es especialmente difícil debido a (entre otras cosas) las siguientes razones:

35 Dicho compuesto, especialmente en su forma de sal de fosfato, es muy cohesivo y por lo tanto se ve afectado por una fuerte tendencia a la agregación. Se encontró que esta agregación era responsable de la pobre y no homogénea distribución de la sustancia fármaco dentro de la mezcla con otros ingredientes.

Además, se experimentó que dicha sustancia fármaco era de mala procesabilidad farmacéutica. Por ejemplo, se experimentó que era no tamizable y tenía un flujo pobre (ffc 1.1).

5 Dicho compuesto, especialmente en su forma de sal de fosfato, tiene una densidad aparente muy baja para la sustancia fármaco (0.1 a 0.3 g/ml) que se asocia con problemas de mala procesabilidad, por ejemplo, mala circulación, y la necesidad de etapas especiales de compactación en la fabricación con el objetivo de formular dicho compuesto en una forma de dosificación oral de tamaño razonable para la conveniencia de los pacientes que tienen que tragar el producto farmacológico resultante.

Principalmente debido a su función de amina, dicho compuesto también se ve afectado por inestabilidades químicas, e incompatibilidades con otros ingredientes.

10 Además, dicha sustancia fármaco, especialmente en su forma de sal de fosfato, es higroscópico, que de nuevo está asociado con problemas de estabilidad.

15 Por lo tanto, es difícil diseñar una composición farmacéutica para el compuesto de la fórmula (1) que sea farmacéuticamente procesable y diseñar una forma de dosificación farmacéutica que sea estable y de un tamaño aceptable para ser fácilmente ingerible. Además, es difícil diseñar un proceso de fabricación que permita que el compuesto de la fórmula (1) sea producido de manera fiable a una escala comercialmente viable en formas de dosificación farmacéuticas que cumplan con los altos estándares de calidad de los medicamentos para humanos a escala comercial.

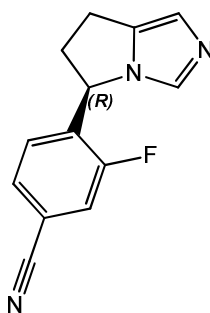
20 Una de las dificultades fue identificar un agente de relleno adecuado. Básicamente existen tres agentes de relleno que se utilizan predominantemente en el campo farmacéutico: lactosa, manitol y celulosa microcristalina (MCC). Sin embargo, se encontró que el uso de lactosa como agente de relleno causa productos de degradación química después de comprimir el compuesto de la fórmula (1) en comprimidos. El uso de manitol como agente de relleno intragranular causó problemas de adherencia y decoloración del listón durante las etapas de compactación. El uso de MCC fue considerado como no adecuado como material de relleno para el compuesto de la fórmula (1) pues se conoce que MCC está asociado con efectos de absorción de la sustancia fármaco debido a sus regiones amorfas. Como MCC tiene una superficie cargada negativamente, los efectos de absorción son especialmente problemáticos para fármacos catiónicos tal como el compuesto de la fórmula (1). También en este sentido, la baja densidad aparente (que corresponde con una alta área de superficie) del compuesto catiónico de la fórmula (1) es problemática y hace que el compuesto sea aún más propenso a los efectos de absorción. Especialmente, a baja potencia de dosificación dichos efectos de absorción pueden causar una pérdida significativa de la disponibilidad de la sustancia fármaco. En consecuencia, todos los materiales de relleno establecidos tuvieron que ser ignorados para el diseño de una composición farmacéutica y forma de dosificación farmacéutica del compuesto de la fórmula (1).

35 En vista de las dificultades y de las consideraciones anteriormente mencionadas fue sorprendente que los presentes inventores encontraran en ensayos contra-intuitivos que el uso de MCC como material de relleno para las formas de dosificación del compuesto de la fórmula (1) era posible. Sorprendentemente se encontró además que la mezcla del compuesto de la fórmula (1) junto con MCC volvió al fármaco, problemáticamente muy cohesivo en una mezcla muy bien procesable farmacéuticamente.

Tomando en cuenta estos hallazgos sorprendentes, los inventores en la presente proporcionan la presente invención en sus siguientes aspectos.

40 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral que comprende

(a) la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo como se define por la fórmula (1)



(1)

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) al menos 30% en peso de celulosa microcristalina con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

- 5 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de dicha forma de dosificación farmacéutica que comprende la mezcla de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo con celulosa microcristalina.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica obtenible mediante dicho proceso.

Descripción detallada de la invención

- 10 En lo sucesivo, la presente invención se describe con más detalle y se ejemplifica.

En los aspectos de la invención reivindicada la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo, también conocido en la presente como compuesto de la fórmula (1), está presente como enantiómero (R) de 4-[6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo. Sin embargo, también puede estar presente como enantiómero (S) de dicho compuesto, o como mezcla de dichos enantiómeros. Preferiblemente, dicha sustancia fármaco está presente como enantiómero (R) 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo a por lo menos 50%, más preferiblemente al menos 70%, incluso más preferiblemente al menos 90%, incluso más preferiblemente al menos 95%, incluso más preferiblemente al menos 98% con base en la cantidad total al compuesto 4-[6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo en la forma de dosificación farmacéutica.

- 20 En los aspectos de la presente invención, la sustancia fármaco está en su forma libre o en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable, complejo, co-cristal, hidrato o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de la fórmula (1) está presente en su forma de base libre.

- 25 En otra realización, el compuesto de la fórmula (1) está presente como sal de fosfato; en aún otra realización como la sal de mono-fosfato; en aún otra realización como la sal de mono-fosfato anhidro (proporción molar de 1:1 del compuesto de la fórmula (1) y fosfato. La sal de mono-fosfato también se conoce como fosfato de dihidrógeno.

En una realización, el compuesto de la fórmula (1) está presente como sal de mono fosfato anhidro en una forma polimórfica que se caracteriza por un patrón XRPD (difracción de polvo de rayos X) que comprende al menos uno o todos los siguientes picos característicos (2-theta, ángulo de refracción, $\pm 0,2^\circ$): 12.9°, 16.3°, 20.4°. Dicha forma polimórfica se describe en WO2013/109514 A1 como "Forma A". Esta última descripción proporciona el proceso para preparar esta forma y detalles adicionales sobre la caracterización de esta forma (Ejemplo 1). En los aspectos de la presente invención, la sustancia fármaco está presente en la forma de dosificación farmacéutica, calculado con base en su base libre, de 0.5 a 20%, preferiblemente de 0.5 a 10%, más preferiblemente 1-8%, aún más preferiblemente 4 \pm 1% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica. La forma de dosificación farmacéutica comprende celulosa microcristalina, Ph.Eur., USP/NF, JP. En las realizaciones de la presente invención, dicha MCC está presente en al menos 30%, 30 a 95%, 40 a 95%, 50 a 95%, 60 a 95%, 70 a 95%, 30 a 90%, 40 a 90%, 50 a 90%, 60 a 90%, 70 a 90%, 30 a 85%, 40 a 85%, 50 a 85%, 60 a 85%, o 70 a 85%. En una realización preferida la MCC está presente desde 30 a 95%, en una realización más preferida de 50 a 90%, en una realización aún más preferida de 70 a 85%, en una realización aún más preferida 77 \pm 7% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

- 40 La MCC puede tener un tamaño de partícula medio de 30 a 300 micras, 45 a 180 micras, 70 a 130 micras, o 100 \pm 15 micras, medido por difracción láser, dicho tamaño de partícula se mide por difracción de luz láser.

La MCC puede tener una densidad aparente débil de 0.2-0.5 g/mL 0.25-0.4 g/ml o 0.31 \pm 0.03 g/mL.

- 45 En las realizaciones de ejemplo la MCC tiene un tamaño de partícula medio de 100 \pm 15 micras y una densidad aparente débil de 0.31 \pm 0.03 g/ml. Dicha calidad de MCC está disponible comercialmente como Avicel PH 102 de FMC BioPolymer (tamaño de partícula nominal de 100 micras; humedad 3.0 a 5.0%; densidad aparente débil 0.28 a 0.33 g/cc) o Vivapur 102 de JRS Pharma (JRS = J. Rettenmaier & Söhne; tamaño de partícula medio por difracción láser 100 micras; densidad aparente 0.28 a 0.33 g/cm³) y está también referenciada en la presente como celulosa MK GR. Esta calidad ofrece buenas propiedades del comprimido, por ejemplo, buena dureza del comprimido.

- 50 Las ventajas de la utilización de MCC en la composición de una forma de dosificación farmacéutica que comprende la sustancia fármaco de la fórmula (1) es que no hay reacciones de degradación química como la observada para la lactosa, y no hay problemas de adherencia ni problemas de decoloración como se observa para manitol. Además, la ventaja de MCC es que transforma la sustancia fármaco muy cohesivo, particularmente la sal de fosfato muy cohesiva del compuesto de la fórmula (1) en un material de mezcla farmacéuticamente bien procesable. Por ejemplo, sin MCC la sustancia fármaco no puede ser tamizado, por ejemplo, a través de un tamiz de 0.8 mm, a pesar de que su tamaño

de partícula primaria (4 micras aproximadamente) es menor que el tamaño del tamiz. Debido a la alta tendencia a agregarse la sustancia fármaco forma aglomerados de partículas secundarias más grandes (hasta un tamaño de 1 mm), que ya no pasan el tamiz. Sin embargo, si por ejemplo la sal de fosfato de la sustancia fármaco del compuesto de la fórmula (1) se mezcla con MCC en una proporción en peso (peso de compuesto de fórmula (1) como sal de mono-fosfato: peso de MCC) 1:1 aproximadamente, 1:1.5 aproximadamente, 1:2 aproximadamente, 1:5 aproximadamente, 1:6 aproximadamente, o con más MCC, se obtiene un material de mezcla que puede tamizarse fácilmente a través de un tamiz de 0.8 mm.

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además un deslizante, preferiblemente comprende un deslizante, preferiblemente dicho agente deslizante es un dióxido de silicio, más preferiblemente dicho agente deslizante es un dióxido de silicio coloidal, Ph.Eur., USP/NF, JP.

Se proporciona además la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención en donde dicho agente deslizante está presente de 0.1 a 5%, preferiblemente de 0.3 a 1.5%, más preferiblemente de $0.6 \pm 0.3\%$ en peso basado en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, dicho agente deslizante es un dióxido de silicio coloidal, también conocido como sílice ahumado hidrófilo, con un área de superficie por BET de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$, por ejemplo tal como se comercializa bajo el nombre comercial Aerosil 200 Pharma por Evonik (antes Degussa; área de superficie BET de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$; pérdida por secado $\leq 2.5\%$ en peso; pH 3.5 a 5.5).

Los inventores de la presente invención experimentaron ocasionalmente problemas de taponamiento (en el extremo de la tableta, es decir, el tapón superior, se divide a lo largo del borde de la tapa y la banda de la tableta) y los bajos valores de dureza del comprimido con comprimidos de la sal de fosfato de la sustancia fármaco de la fórmula (1) cuando los comprimidos se producen sin un agente deslizante o con sólo bajos niveles de agente deslizante (aproximadamente 0.2% solamente). Sin embargo, con 0.5% aproximadamente en peso de agente deslizante dióxido de silicio coloidal basado en la mezcla final total listo para la compresión del comprimido, la tendencia al taponamiento se eliminó incluso a una alta fuerza de compresión y los valores de dureza del comprimido se incrementaron significativamente. Por lo tanto, la presencia de un agente deslizante en una composición farmacéutica del compuesto de la fórmula (1) tiene ventajas, en particular cuando dicho agente deslizante está presente de manera extragranular.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de dióxido de silicio coloidal para evitar problemas de tapado con comprimidos que comprenden la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

(a) la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente dicha sustancia fármaco está presente como sal de fosfato, más preferiblemente como sal de mono-fosfato,

(b) al menos 30% en peso de celulosa microcristalina con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica, y

(c) un agente deslizante, preferiblemente dicho agente deslizante es dióxido de silicio coloidal.

En una realización más preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende:

(a) 0.5 a 20%, calculado con base a su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato,

(b) 30 - 95% en peso de la celulosa microcristalina,

(c) 0.1 - 5% en peso del dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

En una realización más preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende:

(a) 0.5 a 20%, calculado con base a su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato,

(b) 30 - 95%, 50 - 95%, 70 - 90%, o $80 \pm 5\%$ en peso de celulosa microcristalina,

(c) 0.1 - 5% en peso del dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

Más específicamente, en realizaciones preferidas de la presente invención, la dosificación farmacéutica comprende una fase interna (también denominada fase intragranular) y una fase externa (también denominada fase extragranular),

en donde la fase interna comprende:

5 (a) 0.5 - 20%, preferiblemente 5 - 15 %, más preferiblemente $10 \pm 2\%$, calculado en base a su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato, y

(b) 50 - 95%, preferiblemente 70 - 90%, o más preferiblemente $80 \pm 5\%$ en peso de celulosa microcristalina,

con base en el peso total de la fase interna, y

10 y en donde la fase externa comprende:

(c) 0,1 - 5%, preferiblemente 0.2 - 1%, o más preferiblemente $0.5 \pm 5\%$ en peso de dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de la mezcla final.

En realizaciones preferidas de la presente invención, la dosificación farmacéutica comprende una fase interna (también denominada fase intragranular) y una fase externa (también denominada fase extragranular),

15 en donde la fase interna comprende:

(a) 5 a 15%, calculado con base en su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato, y

(b) 70 - 90% en peso de la celulosa microcristalina,

con base en el peso total de la fase interna, y

20 y en donde la fase externa comprende:

(c) 0.1 - 5% en peso del dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de la mezcla final.

En realizaciones más preferidas de la presente invención, la dosificación farmacéutica comprende una fase interna (también denominada fase intragranular) y una fase externa (también denominada fase extragranular),

25 en donde la fase interna comprende:

(a) 5 a 15%, calculado con base en su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato, y

(b) 70 - 90% en peso de la celulosa microcristalina,

con base en el peso total de la fase interna, y

30 y en donde la fase externa comprende:

(c) 0.2 - 1% en peso del dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de la mezcla final.

35 Los términos fase interna o fase intragranular se refieren a la parte de la composición que es granulada (por ejemplo, por granulación húmeda) o compactada (por ejemplo, compactación con rodillo). Los términos fase externa o fase extragranular se refieren a la parte de la composición que se añade a la fase interna granulada o compactada para formar junto con dicha fase interna la mezcla final.

El término mezcla final se refiere a la fase interna y externa combinada que está lista para ser comprimida en tabletas o llenada en cápsulas.

40 La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención puede comprender además manitol, preferiblemente comprende además manitol, más preferiblemente comprende manitol en la fase externa.

En realizaciones preferidas de la presente invención, dicho manitol está presente en la forma de dosificación farmacéutica de 3 a 40%, preferiblemente de 5 a 40%, más preferiblemente 5 a 15%, aún más preferiblemente $10 \pm 2\%$ en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

Más específicamente, en realizaciones preferidas de la presente invención, dicho manitol en dichas cantidades está presente en la fase externa.

Preferiblemente, dicho manitol está en una calidad adecuada para la compresión directa (en adelante también conocido como manitol DC), por ejemplo Parteck M 200 por Merck.

5 En una realización particularmente preferida de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica comprende:

(a) 1 a 8%, preferiblemente $4 \pm 1\%$ calculado con base en su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato,

(b) 30 - 90%, preferiblemente $77 \pm 7\%$ en peso de la celulosa microcristalina,

10 (c) 0.1 - 5%, preferiblemente $0.6 \pm 0.3\%$ en peso del dióxido de silicio coloidal,

(d) 5 - 40%, preferiblemente $10 \pm 2\%$ en peso de manitol;

opcionalmente que comprende además:

(e) 0.1 a 5%, preferiblemente $2 \pm 0.5\%$ en peso de un disgregante, preferiblemente croscarmelosa de sodio (en adelante también conocido como Na-CMC XL), por ejemplo Ac-Di-Sol de FMC Biopolymer), y

15 (f) 0.1 - 3%, preferiblemente $1.5 \pm 0.5\%$ en peso de un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.

con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención puede estar en la forma de un polvo, cápsula o comprimido, preferiblemente está en la forma de un comprimido.

20 En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica está en la forma de un comprimido y el comprimido está recubierto con una película, es decir, un comprimido recubierto con película, preferiblemente dicha película comprende alcohol de polivinilo y, opcionalmente, un plastificante y un pigmento (por ejemplo, Opadry Premix por Colorcon).

25 De acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de las formas de dosificación farmacéuticas como se describe anteriormente en la presente que comprende la mezcla de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo con celulosa microcristalina (MCC).

Preferiblemente, dicha mezcla de la sustancia fármaco con la MCC se lleva a cabo como una primera etapa del proceso antes de cualquier etapa de cribado, tamizado, compactación, o compresión.

30 Dicha mezcla de la sustancia fármaco con MCC puede realizarse con MCC como el único excipiente o con MCC en combinación con un agente deslizante, preferiblemente dióxido de silicio coloidal, y opcionalmente con un disgregante.

Preferiblemente, dicho procedimiento comprende además el uso de un agente de deslizamiento para preparar una mezcla que está lista para la formación de comprimidos.

En realizaciones preferidas de la presente invención, dicho proceso se caracteriza adicionalmente por las siguientes etapas del proceso:

35 (1) mezclar la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo junto con celulosa microcristalina, y opcionalmente otros ingredientes tales como dióxido de silicio coloidal, un disgregante, preferiblemente croscarmelosa, y un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio (dichos ingredientes constituyen la fase interna), para obtener una mezcla compactable por máquina,

40 (2) compactar la mezcla compactable por máquina mediante granulación seca, preferiblemente mediante compactación con rodillo, para obtener un material compactado,

45 (3) mezclar el material compactado con dióxido de silicio coloidal, y opcionalmente con otros ingredientes tales como agentes de relleno, celulosa microcristalina preferiblemente, y/o manitol más preferentemente celulosa microcristalina y manitol, un disgregante, preferiblemente croscarmelosa de sodio, y un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio (dichos ingredientes forman la fase externa), para obtener una mezcla compresible en máquina (también conocida como la mezcla final),

(4) comprimir la mezcla compresible en máquina mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos para obtener los comprimidos.

En una realización particularmente preferida, el procedimiento se caracteriza además por los siguientes pasos del proceso:

- 5 (1) mezclar la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo junto con celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, y un disgregante, preferiblemente croscarmelosa, para obtener una mezcla,
- (2) tamizar la mezcla de la etapa (2), preferiblemente a través de 0.5-2 mm, más preferiblemente de 0.6-1.0 mm, aún más preferiblemente 0.8 mm,
- (3) mezclar la mezcla tamizada de la etapa (3) con un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, para obtener una mezcla compactable por máquina,
- 10 (4) compactar la mezcla compactable por máquina de la etapa (3) por granulación seca, preferiblemente por compactación con rodillo,
- (5) tamizar la mezcla compactada de la etapa (4), preferiblemente a través de 0.5-2 mm, más preferiblemente de 0.6-1.0 mm, incluso más preferiblemente 0.8 mm,
- 15 (6) mezclar el material compactado tamizado de la etapa (5) con celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, manitol, y un disgregante, preferiblemente croscarmelosa de sodio, para obtener una mezcla,
- (7) mezclar la mezcla de la etapa (6) con un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, para obtener una mezcla compresible por máquina,
- (8) comprimir la mezcla compresible por máquina del paso (7) mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos para obtener tabletas nucleadas,
- 20 (9) recubrir los comprimidos nucleados de la etapa (8) para obtener comprimidos recubiertos con película.

De acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención, se proporcionan las formas de dosificación farmacéuticas que pueden obtenerse por cualquiera de las realizaciones de proceso como se ha descrito antes en la presente.

- 25 De acuerdo con el cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de celulosa microcristalina para transformar la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo en un material farmacéuticamente procesable.

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona el uso de dióxido de silicio coloidal para prevenir problemas de tapado con comprimidos que comprenden la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo.

- 30 De acuerdo con un sexto aspecto de la invención, se proporciona una forma de dosificación farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de Cusing o síndrome de Cushing.

De acuerdo con un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Cusing o el síndrome de Cushing, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de dosificación farmacéutica a un paciente que sufre de dicha enfermedad.

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Fabricación de comprimidos

La fabricación de comprimidos recubiertos con película de la sustancia fármaco de la fórmula (I) sal de mono-fosfato se realiza de acuerdo a la composición como se muestra en la Tabla 1 a continuación. La misma composición se usa para la fabricación de comprimidos de baja potencia de dosis de 5 mg, 10 mg, y 20 mg.

- 40 La fabricación de tabletas nucleadas consta de granulación en seco, selección de tamaño, mezcla y etapas de formación de comprimidos:

1. Añadir aproximadamente 50% de la celulosa microcristalina de fase interna (parte 1) en un recipiente apropiado y añadir la cantidad total de fármaco seguido por el 50% restante de celulosa microcristalina de fase interna (parte 2), Na-CMC-XL y Aerosil para obtener un emparedado de fármaco entre dos capas de excipientes; mezclar la mezcla en un mezclador de difusión.
- 45 2. Tamizar la mezcla de la etapa 1 a través de un molino de tamizado con barra oscilante (Frewitt MGW 520/6, tamiz de 0.8 mm, alambre redondo, 57-104 rpm).
3. Cribar estearato de magnesio (tamiz de mano, tamaño de malla de 0.8 mm) y agregarlo al material de la etapa 2 y mezclar los materiales combinados en un mezclador de difusión.

ES 2 686 704 T3

4. Compactar la mezcla de la etapa 3 en un granulador seco, por ejemplo un compactador de rodillos (Roller Bepex Hosokawa Pharmapaktor L-200/30P, fuerza de compactación de 18 kN, velocidad del rodillo de 3-6 rpm (rodillo de compactación de revolución), Velocidad del tornillo de revolución adaptada a la fuerza de compactación).
5. Tamizar el material compactado de la etapa 4 a través de un molino de tamizado con barra oscilante (malla Frewitt MGW 520/6 0.8 mm, alambre redondo, 57-104 rpm).
6. Tamizar la celulosa microcristalina, manitol, Na-CMC-XL y Aerosil (tamiz de mano, 0.8 mm de tamaño de malla) y añadirlo al material de la etapa 5 y mezclar en un mezclador de difusión.
7. Cribar estearato de magnesio (tamiz de mano, tamaño de pantalla de 0.8 mm) y agregarlo al material de la etapa 6 y mezclar los materiales combinados en un mezclador de difusión.
10. 8. Comprimir la mezcla final de la etapa 7 utilizando una máquina de formación de comprimidos rotatoria (FETTE 1200i TP09, 8 punzones Euro B, ajuste de fuerza de compresión 1-40 kN para cumplir con la dureza blanco de 80 N para comprimidos de 5 mg, 100 N para comprimidos de 10 mg, 160 N para comprimidos de 20 mg).
9. Recubrir la tableta nucleada de la etapa 8 en un recubridor de bandeja perforada (Glatt GC 750 o 1000).

15. Una mezcla final común para diferentes concentraciones de la dosis se puede fabricar mediante la ejecución de una granulación y mezcla común. La mezcla final se divide de acuerdo con el tamaño final de lote de comprimidos nucleados por potencia de la dosis y se comprime en una prensa de comprimidos para producir el comprimido nucleado final.

Los núcleos de comprimidos resultantes se recubren en una bandeja de recubrimiento perforada con un lado ventilado con una suspensión de recubrimiento acuosa estándar.

20. Tabla 1: La fórmula para toda potencia de dosificación en el rango de 5 a 20 mg, composición y cantidad de lote para los comprimidos de potencia de dosificación de 10 mg se dan como ejemplos representativos, ingredientes de la fase interna y externa figuran por separado

Componente	Composición de la fase interna [%]	Composición del comprimido nucleado [%]	Composición del comprimido recubierto con película [%]	Composición de comprimido de 10 mg [mg]	Cantidad por lote de 45.0 kg para comprimidos de 10 mg [kg]
Fase Interna					
Compuesto de la fórmula (1) como sal de mono-fosfato ^a (corresponde al compuesto de fórmula (1) como base libre)	14.31 ^a (10,00)	6.36 ^a (4,44)	6.12 ^a (4,27)	14.310 ^a (10,000)	2.862 ^a
Celulosa MK GR	82,19	36.53	35.12	82.190	16.438
Aerosil 200 PH	0,50	0.22	0.21	0,500	0.100
Na-CMC-XL	2,00	0.89	0.85	2.000	0.100
Estearato de magnesio	1,00	0.44	0.43	1.000	0.200
Peso de Fase Interna	100,00			100.000	
Fase externa					
Celulosa MK GR		43,06	41.39	96.860	19.372
Manitol DC		10,00	9.62	22.500	4.500
Aerosil 200 PH		0,50	0.48	1.120	0.224
Na-CMC-XL		1,00	0.97	2.260	0.452

ES 2 686 704 T3

Estearato de magnesio		1,00	0.97	2.260	0.452
Peso de la Mezcla Final.		100,00		225.000	45.000
Peso del Comprimido de Núcleo					
Pre-mezcla de recubrimiento			3.85	9.000	1.800
Tintes			3,85	9.000	1.800
agua purificada ^b			-	-	10.200 ^b
Peso de Comprimido Recubierto con Película			100,00	234.000	46.800
^a El factor de sal es 1.431. La cantidad de fármaco tiene que ser ajustada si el contenido es ≤ 99.5%. La compensación respectiva se realiza mediante el ajuste de contenido de Celulosa MK GR.					
^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.					

Tabla 2: Fórmula para todas las potencias de dosificación en el rango de 5 a 20 mg, composición y cantidad por lote para los comprimidos de potencia de dosificación de 10 mg se dan como ejemplos representativos, ingredientes de la fase interna y externa se listan como valores combinados

5

Componente	Composición del comprimido nucleado [%]	Composición del comprimido recubierto con película [%]	Composición de comprimido de 10 mg [mg]	Cantidad por lote de 45.0 kg para comprimidos de 10 mg [kg]
Compuesto de la fórmula (1) como sal de mono-fosfato ^a (corresponde al compuesto de fórmula (1) como base libre)	6.36 ^a (4,44)	6.12 ^a (4,27)	14.310 ^a (10,000)	2.862 ^a
Celulosa MK GR	79,59	76.51	179.050	35.810
Manitol DC	10,00	9.62	22.500	4.500
Aerosil 200 PH	0,72	0.61	1.620	0.324
Na-CMC-XL	1,89	1.82	4.260	0.852
Estearato de magnesio	1,44	1.40	3.260	0.652
Peso del Comprimido Nucleado	100,0 %		225,00	45.000
Pre-mezcla de recubrimiento		3,85	9.000	1.800
Tintes		3,85	9.000	1.800
agua purificada ^b		-	-	10.200 ^b
Peso de Comprimido Recubierto con Película		100%	234,000	46.800
^a El factor de sal es 1.431. La cantidad de fármaco tiene que ser ajustada si el contenido es ≤ 99.5%. La compensación respectiva se realiza mediante el ajuste de contenido de Celulosa MK GR.				
^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.				

ES 2 686 704 T3

Tabla 3: Especificaciones y controles en proceso (IPC) para comprimidos nucleados de 5 mg, 10 mg y 20 mg

	Comprimido nucleado de 5 mg [%]	Comprimido nucleado de 10 mg [%]	Comprimido nucleado de 20 mg [%]
Peso (20 tabletas)	112.5 mg \pm 15%	225.0 mg \pm 15%	450 mg \pm 10%
Forma	redonda	redonda	redonda
Diámetro	7 mm	9 mm	11 mm
Espesor (20 comprimidos)	2.8 \pm 0.3 mm	3.4 \pm 0.3 mm	4.4 \pm 0.3 mm
Dureza (20 comprimidos, blanco, rango de la media)	80 \pm 20 N	100 \pm 20 N	160 \pm 30 N
Friabilidad (comprimidos de 6.5 g)	Sin rotura \leq 0.8% abrasión	Sin rotura \leq 0.8% abrasión	Sin rotura \leq 0.8% abrasión
Tiempo de desintegración (6 unidades, sin disco, agua, 37°C)	<15 min	<15 min	<15 min

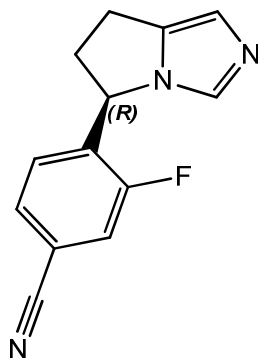
5 Tabla 4: Especificaciones y controles en proceso (IPC) para comprimidos recubiertos con película de 5 mg, 10 mg y 20 mg

	comprimido recubierto con película de 5 mg [%]	comprimido recubierto con película de 10 mg [%]	comprimido recubierto con película de 20 mg [%]
Peso (20 tabletas)	118.00 mg \pm 15%	234.00 \pm 15%	446.00 mg \pm 10%
Forma	redonda	redonda	redonda
Diámetro	6.9 - 7.3 mm	8.9 – 9.3 mm	10.9 – 11.3 mm
Espesor (20 comprimidos)	2.9 \pm 0.3 mm	3.5 \pm 0.3 mm	4.5 \pm 0.3 mm
Friabilidad (comprimidos de 6.5 g)	Sin rotura	Sin rotura	Sin rotura
Tiempo de desintegración (6 unidades, sin disco, agua, 37°C)	<15 min	<15 min	<15 min

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica para administración oral que comprende

(a) la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo como se define por la fórmula (1)



5

(1)

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) al menos 30% en peso de celulosa microcristalina con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

2. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la celulosa microcristalina está presente de 30 a 95% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

3. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sustancia fármaco está presente como sal de fosfato, preferiblemente como sal de mono-fosfato.

4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sustancia fármaco calculada con base en su base libre, está presente de 0.5 a 20% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

5. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente deslizante, preferiblemente dicho agente deslizante es un dióxido de silicio, más preferiblemente dicho agente deslizante es un dióxido de silicio coloidal.

6. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en donde dicho agente deslizante está presente de 0.1 a 5% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende

(a) la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de fosfato,

(b) al menos 30% en peso de celulosa microcristalina con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica, y

(c) dióxido de silicio coloidal.

8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende:

(a) 1 a 8%, calculado con base a su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato,

(b) 30 - 95% en peso de la celulosa microcristalina,

(c) 0.3 - 1,5% en peso del dióxido de silicio coloidal,

con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.

30

9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además manitol.
10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho manitol está presente de 3 a 40% en peso, preferiblemente 5 a 40% en peso con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.
11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:
- (a) $4 \pm 1\%$, calculado con base a su base libre, en peso de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo presente como sal de monofosfato,
- (b) $77 \pm 7\%$ en peso de la celulosa microcristalina,
- (c) $0.6 \pm 0.2\%$ en peso de dióxido de silicio coloidal,
- (d) $10 \pm 2\%$ en peso de manitol,
- y opcionalmente que comprende además:
- (e) $2 \pm 0.5\%$ en peso de un agente disgregante, preferiblemente croscarmelosa de sodio, y
- (f) $1.5 \pm 0.5\%$, en peso de un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.
- con base en el peso total de dicha forma de dosificación farmacéutica.
12. Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica como se define por una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende la mezcla de la sustancia fármaco 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirroló [1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo con celulosa microcristalina.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la mezcla de la sustancia fármaco con celulosa microcristalina se realiza como una primera etapa del proceso antes de cualquier etapa de cribado, tamizado, compactación, o compresión.
14. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 que comprende además el uso de un agente deslizante para preparar una mezcla que está lista para la formación de comprimidos.
15. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 14 caracterizado además por los siguientes pasos del proceso:
- (1) mezclar la sustancia fármaco junto con la celulosa microcristalina, y opcionalmente ingredientes adicionales tales como un agente deslizante, un agente disgregante, y un agente lubricante, para obtener una mezcla compactable por máquina,
- (2) compactar la mezcla compactable por máquina mediante granulación en seco, preferiblemente mediante compactación con rodillo, para obtener un material compactado,
- (3) mezclar el material compactado con dióxido de silicio coloidal, y opcionalmente con ingredientes adicionales tales como celulosa microcristalina, manitol, un agente disgregante, y un lubricante, para obtener una mezcla comprensible por máquina,
- (4) comprimir la mezcla comprensible por máquina mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos para obtener los comprimidos.
16. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing o síndrome de Cushing.