

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 487**

51 Int. Cl.:

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2011 PCT/EP2011/057560**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11141483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011 E 11723895 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2568970**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas estables que contienen un antihistamínico**

30 Prioridad:

10.05.2010 EP 10162403

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

16.04.2019

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DÍEZ MARTÍN, IGNACIO;
PABLO ALBA, PABLO y
ÚBEDA PÉREZ, CARMEN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 709 487 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

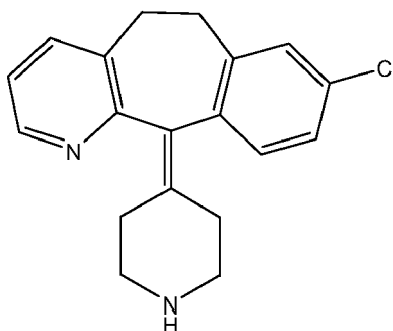
Formulaciones farmacéuticas estables que contienen un antihistamínico

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas estables de 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, también conocida como descarboetoxiloratadina (desloratadina o DCL) que consiste en un núcleo de comprimido y un recubrimiento filmógeno.

Antecedentes de la invención

10 La desloratadina es un antihistamínico tricíclico, usado para tratar alergias y comercializado bajo las marcas comerciales de Clarinex y Aerius 5 mg comprimidos recubiertos. Se sabe que la desloratadina es un compuesto propenso a experimentar oxidación y descomposición por excipientes ácidos, que generan impurezas tales como N-formil-desloratadina, desclorodesloratadina y dihidrodesloratadina.



Desloratadina

15 El documento WO0002560 describe la desloratadina y sus composiciones farmacéuticas que comprenden desloratadina y una cantidad protectora de desloratadina de una sal farmacéutica aceptable tal como fosfato dibásico de calcio y al menos un disgregante. El documento WO0002560 también aborda los problemas de la desloratadina cuando se formula con excipientes ácidos. La patente también comenta la inestabilidad y rápida alteración del color de formulaciones que comprenden desloratadina, manitol y estearato de Mg. Con el fin de impedir o reducir la generación de impurezas, se proporcionaron composiciones farmacéuticas que comprenden
20 desloratadina, una cantidad protectora de desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio, (particularmente, fosfato dibásico de calcio) y al menos un disgregante.

El documento WO2008138563 describe comprimidos de desloratadina que contienen lactosa y recubrimiento Opadry II.

25 La solicitud de patente WO9834614 notifica la reactividad entre lactosa y desloratadina. Con el fin de evitar dicha interacción, la solicitud de patente WO9834614 da a conocer formulaciones que contienen desloratadina estables libres de componentes reactivos tales como lactosa y mono o disacáridos.

30 Además, la solicitud de patente WO9834614 también proporciona una composición farmacéutica libre de lactosa para el tratamiento de trastornos de histamina, preparada mediante métodos de granulación. Un segundo aspecto importante de la invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos inducidos por histamina que comprende partículas grandes de desloratadina, con el fin de disminuir el área de superficie de las partículas y por tanto, reducir las interacciones entre DCL y excipientes reactivos, tales como lactosa. Las composiciones de desloratadina descritas en esta patente comprendían un tamaño de partículas de 250 µm o mayor.

35 La solicitud de patente WO2007140987 proporciona una formulación estable que contiene desloratadina sin la adición de una sal básica, mientras que aún usa componentes ácidos, aunque se evita el uso de lactosa en dichas formulaciones.

El documento WO2006008512 también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden DCL, que no altera el color, sin la necesidad de recurrir al uso de una sal básica.

40 La solicitud PCT WO2006008512 trata sobre la incompatibilidad de DCL con excipientes tales como lactosa y estearato de Mg, que degradan DCL, que vuelven la composición farmacéutica de un color rosa. Como resultado de esto, se evitó el uso de lactosa y estearato de Mg, en las formulaciones dadas a conocer en el presente documento.

Tal como se explicó anteriormente, se ha notificado que la desloratadina es inestable en composiciones que comprenden excipientes tales como lactosa o mono o disacáridos limitando significativamente el número de

excipientes que podrían usarse para desarrollar formulaciones estables. Todavía es necesario desarrollar una composición farmacéutica estable de desloratadina usando excipientes convencionales e industrialmente viables.

Sumario de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas orales estables de desloratadina tal como se define en las reivindicaciones.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento tienen una buena fotoestabilidad, y cumplen con los requisitos de la farmacopea.

Los autores de la presente invención han encontrado efectos sorprendentes sobre la estabilidad de la desloratadina en presencia de lactosa cuando la formulación se recubre con un polímero que tiene propiedades filmógenas.

10 Se han dado a conocer (pero no son una parte de la presente invención) composiciones farmacéuticas sólidas orales que contienen lactosa estables de DCL, que comprenden un tamaño de partícula pequeño de desloratadina. El tamaño de partícula pequeño de DCL tiene un "tamaño de partícula promedio", D(50), por debajo de 20 μm . De manera inesperada, los autores de esta invención han encontrado que pueden lograrse composiciones farmacéuticas sólidas orales que contienen lactosa estables de DCL usando partículas de desloratadina que tienen
15 un D(50) por debajo de 20 μm .

La composición farmacéutica que contiene lactosa de desloratadina de la presente invención contiene inicialmente menos del 0,1% en peso (medido mediante HPLC) de impurezas de degradación totales (que incluyen N-formil Descarboxilato de desloratadina). El porcentaje de impurezas de degradación totales también se mantiene por debajo del 0,1% en peso del peso total del comprimido tras 1 mes a 40°C/75% de HR.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento mediante compresión directa para preparar los comprimidos tal como se definen en las reivindicaciones.

Además, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas estables de desloratadina descritas en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica y otros trastornos de histamina.

Descripción detallada de la invención

25 El término "tamaño de partícula promedio", D(50), tal como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro volumétrico medio de las partículas. El valor de D(x) indica que un determinado porcentaje X del volumen total de las partículas tiene un tamaño por debajo de determinado límite. Por ejemplo, un D(50) de 20 μm representa que el 50% del volumen total de una muestra de desloratadina se corresponde con partículas que tienen un diámetro por debajo de 20 μm . El diámetro y el diámetro volumétrico medio pueden medirse mediante dispersión de luz usando un
30 aparato Malvern-Mastersizer MS 2000. El tamaño de partícula se determina midiendo la distribución angular de la luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución de tamaño se determina a partir de los datos de dispersión de luz usando la teoría de dispersión de luz desarrollada por Gustav Mie.

El término una combinación de comprimido de núcleo o un comprimido de núcleo, según esta invención, comprende una mezcla de principio activo y excipientes aceptables comprimidos para formar un comprimido de núcleo fabricado
35 por compresión, que puede estar recubierto con película adicionalmente.

Por composición estable quiere decirse una composición que es conforme a parámetros fisicoquímicos. Por ejemplo, composiciones que no muestran ninguna alteración del color significativa y que están sustancialmente libres de productos de descomposición de DCL (el contenido de fármaco no debe descender por debajo del 95% en peso del principio activo, y la disolución no tiene menos del 80% en peso del principio activo durante la vida útil de
40 almacenamiento especificada). Los productos de descomposición de DCL pueden incluir impurezas tales como N-formil desloratadina, desclorodesloratadina y dihidrodesloratadina.

Se han dado a conocer un número significativo de patentes y publicaciones que abordan este problema y que proporcionan formulaciones alternativas, que evitan el uso de lactosa y mono o disacáridos.

45 Sorprendentemente, los inventores han encontrado que pueden prepararse composiciones farmacéuticas estables de desloratadina, que comprenden excipientes que se ha notificado que son incompatibles con DCL tales como lactosa, mono o disacáridos y estearato de Mg, que tienen niveles muy bajos de productos de degradación de DCL cuando se recubre la formulación con un polímero que tiene propiedades filmógenas.

Las composiciones farmacéuticas sólidas orales que contienen lactosa de desloratadina también pueden comprender un diluyente adicional seleccionado del grupo de celulosa microcristalina; manitol e isomaltosa. Se usa
50 lactosa como diluyente, preferiblemente en una cantidad de desde el 12% hasta el 50%.

Otros excipientes farmacéuticos convencionales que pueden usarse opcionalmente incluyen uno o más de, pero sin limitarse a, diluyentes, disgregantes y modificadores del pH.

5 En la presente invención, "diluyente" se entiende como: sacáridos (monosacáridos u oligosacáridos, polisacáridos), y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; lactosa en sus diversas formas, anhidra, monohidratada, formas aglomeradas o formas atomizadas; manitol; polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada o derivados de celulosa modificada químicamente, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; almidón de maíz y sacarosa. Preferiblemente, se seleccionan diluyentes adicionales del grupo de celulosa microcristalina, almidón de maíz, manitol e isomaltosa. Pueden estar presentes diluyentes aceptables adicionales en una cantidad de desde el 30% hasta el 65%.

10 En la presente invención "lubricante" se entiende como: estearato de magnesio, aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio; palmitoestearato de glicerilo, talco, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. Preferiblemente se usará un estearato, y más preferiblemente un estearato de magnesio. Opcionalmente, puede estar presente más de un lubricante en el núcleo de comprimido. Pueden estar presentes lubricantes adecuados en concentraciones de desde el 0,5 hasta el 5%.

15 En la presente invención "disgregante" se entiende como: hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa de sodio, polisacáridos de soja y derivados de caseína o mezclas de los mismos. Pueden estar presentes disgregantes adecuados en una concentración de desde el 5 hasta el 30% p/p de un comprimido.

20 En la presente invención "modificadores del pH farmacéuticos aceptables" se entiende como compuestos tales como fosfatos, carbonatos, citratos. El modificador del pH equilibra y ajusta la entrada de agua dentro del comprimido y por tanto el pH del medio. Pueden estar presentes modificadores del pH farmacéuticos aceptables en concentraciones de desde el 0 hasta el 3% p/p de un comprimido.

La combinación de núcleo de comprimido comprende entre el 12-50% p/p (en peso del peso total del núcleo de comprimido) de lactosa y lactosa anhidra. De manera adicional, el núcleo de comprimido comprende uno o más de los siguientes componentes:

25 a) del 30% al 65% p/p de diluyentes distintos de lactosa

b) el 0,5-5% p/p de lubricantes

c) el 5-30% p/p de disgregantes

d) el 0-3% p/p de modificadores del pH,

30 estando la razón del modificador del pH con respecto al disgregante por debajo del 0,8%. Preferiblemente por debajo del 0,5%.

La utilización de un recubrimiento con un polímero funcional soluble en un medio acuoso, que actúa como un agente filmógeno, permite que comprimido tenga menor permeabilidad al vapor de agua, lo que implica por tanto una menor captación de humedad del ambiente, permitiendo al mismo tiempo una liberación adecuada del principio activo sin perjuicio de su biodisponibilidad.

35 El polímero funcional está basado en poli(alcohol vinílico) como agente filmógeno.

Puede aplicarse un recubrimiento adecuado al núcleo de comprimido a concentraciones del 1 al 10% (p/p). El poli(alcohol vinílico) es un polímero sintético no tóxico soluble en agua, lo cual le hace un candidato apropiado para su utilización en la formulación de la invención.

40 El recubrimiento de la formulación según el primer aspecto de la invención puede incluir además uno o más de los siguientes excipientes: de desde el 10 hasta el 50% de opacificante y colorante, de desde el 5 hasta el 30% de lubricante, de desde el 0,5 hasta el 5% de plastificante, de desde el 0,1 hasta el 3% de agente espesante y de desde el 0 hasta el 20% de agente de carga.

Preferiblemente, los opacificantes y colorantes, contenidos en el recubrimiento, pueden seleccionarse de: dióxido de titanio, carbonato de calcio, óxidos de hierro, lacas de aluminio o mezclas de los mismos.

45 Preferiblemente, los plastificantes, contenidos en el recubrimiento, pueden seleccionarse de: glicerol, polietilenglicol, sorbitol, lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, los lubricantes, contenidos en el recubrimiento, pueden seleccionarse de: estearatos, benzoato de sodio, ácido esteárico, talco o mezclas de los mismos.

50 Preferiblemente, el agente espesante, contenido en el recubrimiento, puede seleccionarse de: goma xantana, bentonita, carragenatos, sílice coloidal, etilcelulosa, gelatina, maltitol, sacarosa o mezclas de los mismos.

Sorprendentemente, se ha observado que la utilización de un medio acuoso para la preparación del recubrimiento

no afecta a la estabilidad de la forma sólida, sin detectarse aumento de sustancias relacionadas con la degradación ni cambio en la forma polimórfica de la desloratadina.

Preferiblemente, dicho medio acuoso es agua. La presente invención contempla no obstante la presencia de disolventes orgánicos tales como alcoholes de cadena corta, por ejemplo, metanol, derivados clorados tales como cloruro de metileno, acetona o mezclas de los mismos con agua.

El método de recubrimiento comprende: i) proporcionar un núcleo de comprimido que contiene desloratadina, lactosa en una cantidad de desde el 12 hasta el 50% en peso del peso total del núcleo de comprimido y excipientes farmacéuticamente aceptables en forma sólida; ii) proporcionar un polímero funcional que actúa como agente filmógeno, estando dicho polímero funcional basado en poli(alcohol vinílico), en el que entre el 4% p/p y el 8% p/p de la cantidad total de la composición farmacéutica es el polímero funcional; iii) preparar una dispersión de dicho polímero funcional en un medio acuoso; y aplicar la dispersión obtenida en la etapa iii) sobre la forma sólida de la etapa i).

El uso de un recubrimiento funcional que actúa como agente filmógeno también permite una reducción en los requisitos de protección y envasado del comprimido, tal como para envasado hermético impermeable al vapor de agua (por ejemplo, viales de vidrio) o envoltorios (por ejemplo, envases de blíster) que protegen la forma sólida del ambiente.

La composición farmacéutica sólida oral que contiene lactosa de desloratadina de la presente invención contiene menos del 0,1% en peso de impurezas de degradación totales (medidas mediante HPLC). Preferiblemente, por debajo del 0,05%. El nivel de la impureza de degradación, N-formildesloratadina, también se mantiene por debajo del 0,1% del peso total del comprimido. Preferiblemente, por debajo del 0,05%.

Además, los presentes inventores han encontrado que las composiciones de la invención, que inicialmente contienen menos del 0,1% en peso (medidas mediante HPLC) de impurezas de degradación totales, preferiblemente por debajo del 0,05% son estables y mantienen el nivel de impurezas de degradación totales (incluyendo N-formildesloratadina) por debajo del 0,1% del peso total del comprimido tras 1 mes a 40°C/75% de HR. Preferiblemente, por debajo del 0,05%. El nivel de la impureza de degradación, N-formildesloratadina, se mantiene también por debajo del 0,1% del peso total del comprimido tras 1 mes a 40°C/75% de HR. Preferiblemente, por debajo del 0,05%.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar las composiciones farmacéuticas sólidas orales de la primera invención mediante métodos de compresión directa, evitando por tanto una etapa de granulación en húmedo, que puede afectar a la estabilidad de la desloratadina en presencia de lactosa. El método de compresión directa consiste en elaborar una mezcla íntima del principio activo con los excipientes en ausencia de disolventes, y luego proceder a la compresión. Además, la compresión directa es rápida, implica una etapa menor antes de la compresión y no incluye disolventes, por lo que se reduce la degradación de los principios activos durante el procesamiento en mayor medida. La compresión directa de las composiciones anteriores proporciona una uniformidad del contenido muy buena con respecto al principio activo. Preferiblemente, el ensayo de diferentes muestras llevado a cabo sobre la uniformidad del contenido se encuentra entre el 90 y el 100% del contenido promedio.

La preparación de composiciones farmacéuticas sólidas orales estables de desloratadina, descritas en la primera realización, se llevó a cabo mediante compresión directa tal como se describe a continuación:

- a) Tamizar todos los componentes contenidos en la combinación de comprimido de núcleo.
- b) Premezclar el principio activo con parte de los excipientes, se mezcla preferiblemente la misma cantidad en peso de excipientes que del principio activo en esta etapa, con la condición de que no se incluye lactosa en esta etapa;
- c) mezclar la combinación obtenida en la etapa b) con los excipientes restantes con la excepción de los deslizantes y lubricantes;
- d) mezclar los deslizantes con la combinación obtenida en la etapa c);
- e) mezclar el lubricante con la combinación obtenida en la etapa d);
- f) comprimir la combinación obtenida en la etapa e) para formar un comprimido de núcleo;
- g) recubrir con una película el núcleo de comprimido pulverizando por encima una dispersión acuosa o de disolvente de una preparación de recubrimiento con película.

Cuando dos lubricantes están presentes en el núcleo de comprimido, el lubricante adicional se añade en la etapa b).

También se han dado a conocer (pero no son una parte de la invención) composiciones farmacéuticas sólidas orales que contienen lactosa estables de DCL, que comprenden un tamaño de partícula pequeño de desloratadina, en las que D(50) varía desde 5 hasta 50 μm . Preferiblemente, el tamaño de partícula pequeño de DCL tiene un D(90) por

debajo de 50 μm , D(50) por debajo de 20 μm y un D(10) por debajo de 10 μm .

La desloratadina usada en las composiciones de la invención puede estar en forma I o forma II polimórfica o mezclas de las mismas tal como se describe en el documento WO9901450.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son para su uso en el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica y otros trastornos de histamina.

Las partes y los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

Ejemplo 1

Componentes de formulación	mg/comprimido
Núcleo de comprimido	
Desloratadina	5,0
Hidrogenofosfato de sodio anhidro	1,0
Almidón de maíz	5,0
Celulosa microcristalina (calidad 102)	29,0
Celulosa microcristalina (calidad 200)	29,5
Lactosa (calidad CD)	15,0
Almidón pregelatinizado	12,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,5
Aceite de semilla de algodón hidrogenado	1,0
Estearato de magnesio	1,5
Total	100
Recubrimiento	
Opadry AMB blue 80W30557*	6,0

10 *Opadry AMB blue 80W30557 es una dispersión seca para recubrimiento con película, basada en poli(alcohol vinílico)

Procedimiento de fabricación

- 1- Se tamizaron y mezclaron desloratadina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, aceite de semilla de algodón y el 5-10% de celulosa microcristalina.
- 15 2- Después de eso, se tamizaron almidón de maíz, lactosa (calidad DC), almidón pregelatinizado y la celulosa microcristalina restante y se mezclaron con la combinación obtenida en la etapa 1.
- 3- También se tamizó dióxido de silicio coloidal anhidro y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 2.
- 4- Se hizo pasar a través de un tamiz estearato de magnesio y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 3.
- 5- Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4 para dar un comprimido de núcleo
- 20 6- Se recubrió el comprimido de la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry AMB blue, usando una máquina de recubrimiento automatizada. Tras completarse el procedimiento de recubrimiento, se secó el comprimido durante de 15 a 90 min a una temperatura de aire de entrada de entre 30 y 65°C.

Se sometieron los comprimidos envasados en blísteres de aluminio a estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran a continuación.

	Inicialmente	1 mes 25°C/60% de HR	1 mes 40°C/75% de HR
Ensayo (%)	102,2	101,4	102,3
Impurezas			
% de N-formildesloratadina	ND	ND	ND
% de productos de degradación totales	0,05	0,03	0,07

25 ND: No detectable, concentraciones por debajo del 0,01%.

Ejemplo 2

Componentes de formulación	mg/comprimido
Núcleo de comprimido	
Desloratadina	5,0
Hidrogenofosfato de sodio anhidro	1,0
Almidón de maíz	5,0
Celulosa microcristalina (calidad 102)	29,0
Lactosa (calidad DC)	44,5
Almidón pregelatinizado	12,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,5
Estearato de magnesio	2,5
Total	100
Recubrimiento	
Opadry AMB blue 80W30557*	6,0

*Opadry AMB blue 80W30557 es una dispersión seca para recubrimiento con película, basada en poli(alcohol vinílico)

Procedimiento de fabricación

- 5 1- Se tamizaron y mezclaron desloratadina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, aceite de semilla de algodón y el 10-15% de celulosa microcristalina.
- 2- Después de eso, se tamizaron almidón de maíz, lactosa (calidad DC), almidón pregelatinizado y la celulosa microcristalina restante y se mezclaron con la combinación obtenida en la etapa 1.
- 3- También se tamizó dióxido de silicio coloidal anhidro y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 2.
- 10 4- Se hizo pasar a través de un tamiz estearato de magnesio y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 3.
- 5- Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4 para dar un comprimido de núcleo.
- 6- Se recubrió el comprimido de la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry AMB blue, usando una máquina de recubrimiento automatizada. Tras completarse el procedimiento de recubrimiento, se secó el comprimido durante de 15 a 90 min a una temperatura de aire de entrada de entre 30 y 65°C.
- 15 Se sometieron los comprimidos envasados en blísteres de aluminio a estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran a continuación.

	Inicialmente	1 mes 25°C/60% de HR	1 mes 40°C/75% de HR
Ensayo (%)	101,3	101,3	101,3
Impurezas			
% de N-formildesloratadina	ND	ND	ND
% de productos de degradación totales	0,09	0,06	0,11

Ejemplo 3

Componentes de formulación	mg/comprimido
Núcleo de comprimido	
Desloratadina	5,0
Almidón de maíz	5,0
Celulosa microcristalina (calidad 102)	29,0
Celulosa microcristalina (calidad 200)	30,5
Lactosa (calidad DC)	15,0
Almidón pregelatinizado	12,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,5
Estearato de magnesio	2,5
Total	100
Recubrimiento	
Opadry AMB blue 80W30557*	6,0

*Opadry AMB blue 80W30557 es una dispersión seca para recubrimiento con película, basada en poli(alcohol vinílico)

Procedimiento de fabricación

- 1- Se tamizaron y mezclaron desloratadina y el 5-10% de celulosa microcristalina.
- 2- Después de eso, se tamizaron almidón de maíz, lactosa (calidad DC), almidón pregelatinizado y la celulosa microcristalina restante y se mezclaron con la combinación obtenida en la etapa 1.
- 5 3- También se tamizó dióxido de silicio coloidal anhidro y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 2.
- 4- Se hizo pasar a través de un tamiz estearato de magnesio y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 3.
- 5- Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4 para dar un comprimido de núcleo.
- 10 6- Se recubrió el comprimido de la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry AMB blue, usando una máquina de recubrimiento automatizada. Tras completarse el procedimiento de recubrimiento, se secó el comprimido durante de 15 a 90 min a una temperatura de aire de entrada de entre 30 y 65°C.

Se sometieron los comprimidos envasados en blísteres de aluminio a estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran a continuación.

	Inicialmente	1 mes 25°C/60% de HR	1 mes 40°C/75% de HR
Ensayo (%)	100,8	101	102,3
Impurezas			
% de N-formildesloratadina	ND	ND	ND
% de productos de degradación totales	0,04	0,03	0,06

Ejemplo 4

Componentes de formulación	mg/comprimido
Núcleo de comprimido	
Desloratadina	5,0
Hidrogenofosfato de disodio anhidro	1,0
Almidón de maíz	5,0
Celulosa microcristalina (calidad 102)	29,0
Manitol	29,5
Lactosa (calidad CD)	15,0
Almidón pregelatinizado	12,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,5
Estearato de magnesio	2,5
Total	100
Recubrimiento	
Opadry AMB blue 80W30557*	6,0

- 15 *Opadry AMB blue 80W30557 es una dispersión seca para recubrimiento con película, basada en poli(alcohol vinílico)

Procedimiento de fabricación

- 1- Se tamizaron y mezclaron desloratadina, hidrogenofosfato de disodio anhidro, aceite de semilla de algodón y el 5-10% de celulosa microcristalina.
- 20 2- Después de eso, se tamizaron almidón de maíz, lactosa (calidad DC), almidón pregelatinizado y manitol y se mezclaron con la combinación obtenida en la etapa 1.
- 3- También se tamizó dióxido de silicio coloidal anhidro y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 2.
- 4- Se hizo pasar a través de un tamiz estearato de magnesio y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 3.
- 25 5- Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4 para dar un comprimido de núcleo.
- 6- Se recubrió el comprimido de la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry AMB blue, usando una máquina de recubrimiento automatizada. Tras completarse el procedimiento de recubrimiento, se secó el comprimido durante de 15 a 90 min a una temperatura de aire de entrada de entre 30 y 65°C.

ES 2 709 487 T3

Se sometieron los comprimidos envasados en blísteres de aluminio a estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran a continuación.

	Inicialmente	1 mes 25°C/60% de HR	1 mes 40°C/75% de HR
Ensayo (%)	102,6	100,2	99,9
Impurezas			
% de N-formildesloratadina	ND	ND	0,04
% de productos de degradación totales	0,03	0,02	0,06

Ejemplo 5

Composición que contiene

Componentes de formulación	mg/comprimido
Núcleo de comprimido	
Desloratadina	5,0
Hidrogenofosfato de sodio anhidro	1,0
Almidón de maíz	5,0
Celulosa microcristalina (calidad 102)	29,0
Isomaltosa	29,5
Lactosa (calidad CD)	15,0
Almidón pregelatinizado	12,5
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,5
Estearato de magnesio	2,5
Total	100
Recubrimiento	
Opadry AMB blue 80W30557	6,0

5 Procedimiento de fabricación

1- Se tamizaron y mezclaron desloratadina, hidrogenofosfato de sodio anhidro, aceite de semilla de algodón y el 5-10% de celulosa microcristalina.

2- Después de eso, se tamizaron almidón de maíz, lactosa (calidad DC), almidón pregelatinizado e isomaltosa y se mezclaron con la combinación obtenida en la etapa 1.

10 3- También se tamizó dióxido de silicio coloidal anhidro y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 2.

4- Se hizo pasar a través de un tamiz estearato de magnesio y se combinó con la combinación obtenida en la etapa 3.

5- Se comprimió la combinación obtenida en la etapa 4 para dar un comprimido de núcleo.

15 6- Se recubrió el comprimido de la etapa 5 con una dispersión acuosa al 12% p/p de Opadry AMB blue, usando una máquina de recubrimiento automatizada. Tras completarse el procedimiento de recubrimiento, se secó el comprimido durante de 15 a 90 min a una temperatura de aire de entrada de entre 30 y 65°C.

Se sometieron los comprimidos envasados en blísteres de aluminio a estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran a continuación.

	Inicialmente	1 mes 25°C/60% de HR	1 mes 40°C/75% de HR
Ensayo (%)	102,5	101	101,7
Impurezas			
% de N-formildesloratadina	ND	ND	0,03
% de productos de degradación totales	0,03	0,03	0,06

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica estable oral sólida de desloratadina, caracterizada porque comprende un núcleo de comprimido que contiene:
 - i) desloratadina como principio activo;
- 5 ii) lactosa en una cantidad de desde el 12 hasta el 50% en peso del peso total del núcleo de comprimido;
- iii) y excipientes farmacéuticamente aceptables;
- estando recubierto dicho núcleo con un polímero funcional que actúa como agente filmógeno, caracterizado porque dicho polímero funcional está basado en poli(alcohol vinílico), en la que entre el 4% p/p y el 8% p/p de la cantidad total de la composición farmacéutica es el polímero funcional, y en la que la composición farmacéutica oral no comprende ningún aminoácido ni óxido de magnesio.
- 10 2. Composición farmacéutica oral sólida de desloratadina según la reivindicación 1, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables son:
 - i) lubricantes;
 - ii) disgregantes;
 - 15 iii) y diluyentes adicionales seleccionados del grupo de celulosa microcristalina, almidón de maíz, manitol y/o isomaltosa.
3. Composición farmacéutica oral sólida según la reivindicación 2, en la que el lubricante se selecciona de: aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, talco, ácido esteárico, behenato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos.
- 20 4. Composición farmacéutica oral sólida según la reivindicación 2, en la que el disgregante se selecciona de: hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa de sodio, polisacáridos de soja y derivados de caseína o mezclas de los mismos.
- 25 5. Composición farmacéutica oral sólida según la reivindicación 2, en la que el modificador del pH se selecciona de fosfatos y citratos.
6. Composición farmacéutica oral sólida según las reivindicaciones 1 a 5, en la que están presentes disgregantes en una cantidad de desde el 5% hasta el 30%.
- 30 7. Composición farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende también:
 - a) del 30% al 65% p/p de diluyentes distintos de lactosa
 - b) el 0,5-5% p/p de lubricantes
 - c) el 5-30% p/p de disgregantes
 - d) el 0-3% p/p de modificadores del pH.
- 35 8. Composición farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la razón del modificador del pH con respecto al disgregante está por debajo de 0,8.
9. Composición farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tamaño de partícula promedio, D(50), de desloratadina está por debajo de 20 µm.
- 40 10. Composición farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la lactosa es lactosa monohidratada.
11. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores mediante compresión directa que comprende las etapas de:
 - a) tamizar los componentes contenidos en el comprimido de núcleo;
 - 45 b) premezclar el principio activo con parte de los excipientes, con la condición de que no se incluya lactosa en esta etapa;

- c) mezclar la combinación obtenida en la etapa b) con los excipientes restantes con la excepción de los deslizantes y lubricantes;
- d) mezclar los deslizantes con la combinación obtenida en la etapa c);
- e) mezclar el lubricante con la combinación obtenida en la etapa d);
- 5 f) comprimir la combinación obtenida en la etapa e) para formar un comprimido de núcleo;
- g) recubrir con una película el núcleo de comprimido pulverizando por encima una dispersión acuosa o de disolvente de una preparación de recubrimiento con película.
- 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que se mezcla la misma cantidad en peso de excipientes que del principio activo en la etapa b).
- 10 13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que están presentes dos lubricantes en el núcleo de comprimido caracterizado porque el lubricante adicional se añade en la etapa b).