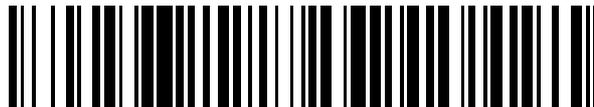


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 423**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**A61K 9/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2012 PCT/GB2012/051791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13014454**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012 E 12759802 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2736487**

54 Título: **Formulaciones de (trimetoxifenilamino) pirimidinilo nuevas**

30 Prioridad:

**28.07.2011 US 201161512621 P**

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

**25.04.2019**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1180 Veterans Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ALHUSBAN, FARHAN, ABDUL, KARIM;  
GABBOTT, IAN, PAUL;  
GURURAJAN, BINDHUMADHAVAN;  
SIEVWRIGHT, DAWN y  
SIMPSON, DAVID, BRADLEY, BROOK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 710 423 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de (trimetoxifenilamino)pirimidinilo nuevas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

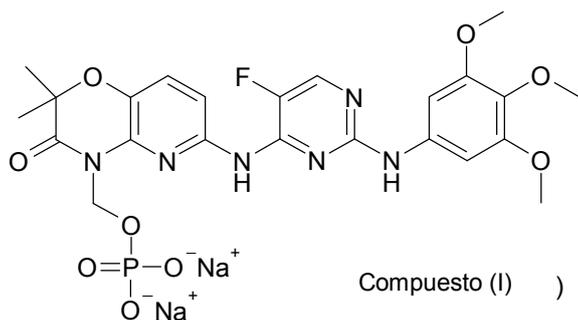
La presente invención se refiere a química farmacéutica/formulación. Se sobreentenderá que la invención se aplica en general a formulaciones de compuestos que contienen una mayor cantidad porcentual del principio activo. En la presente se proporcionan formulaciones de la sal disódica del fosfato de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metilo (Compuesto I) que contienen una mayor cantidad porcentual del Compuesto I. Las formulaciones son útiles para tratar varias enfermedades, que incluyen, sin carácter limitante, linfoma, púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) y artritis reumatoide (AR).

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En la elaboración de formulaciones farmacéuticas, puede resultar deseable que el fármaco se administre empleando el menor número posible de comprimidos. Por lo tanto, puede resultar deseable que un paciente tome la dosis requerida de un fármaco en un único comprimido en lugar de en más de un comprimido, o en dos comprimidos en lugar de en más de dos comprimidos. Por consiguiente, puede resultar deseable que una formulación farmacéutica contenga una mayor cantidad porcentual del principio activo. Sin embargo, es sabido que el hecho de aumentar la cantidad porcentual del principio activo puede dar como resultado una formulación farmacéutica que presente una disolución variable y/o insatisfactoria o una formulación que presente una biodisponibilidad variable y/o insatisfactoria. Estas formulaciones pueden resultar inadecuadas para ser empleadas en pacientes.

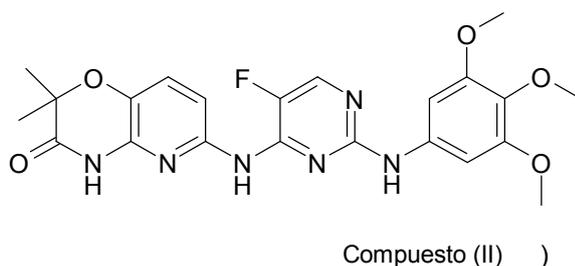
25

El Compuesto I (a continuación) se describe en la solicitud de patente internacional WO2006/078846.



El Compuesto I es un profármaco del Compuesto II (a continuación). El Compuesto II se describe en la solicitud de patente internacional WO2005/016893.

30



En la solicitud de patente internacional WO2009/061909, se describen formulaciones farmacéuticas hidrolíticamente estables del Compuesto I que incluyen un agente secuestrante de agua y que se preparan mediante un proceso de granulación por vía húmeda.

35

Javaid *et al.* (*J. Pharm. Sci.* 61 (9) 1972 páginas 1370-1373) estudiaron el efecto de varias clases de agentes tamponantes en la disolución de la aspirina a partir de formulaciones de comprimidos.

El documento WO 2009/029682 divulga métodos para aumentar los niveles de plaquetas en un paciente que padece trombocitopenia inmunitaria o está en riesgo de padecerla que comprende coadministrar un inhibidor de cinasa Syk y un agonista del receptor de trombopoyetina, y métodos para tratar la trombocitopenia que comprenden coadministrar un inhibidor de cinasa Syk y un agonista del receptor de trombopoyetina a un paciente que lo necesite, así como composiciones farmacéuticas para su uso en estos métodos.

45

El Compuesto I se encuentra actualmente en estudios clínicos para el tratamiento de varias enfermedades tales como linfoma, PTI y AR. Actualmente la dosis se suministra con comprimidos por vía oral, con una concentración del comprimido de 50 mg. Estos comprimidos presentan una disolución satisfactoria a pH bajos. Sin embargo, estos comprimidos contienen una cantidad porcentual relativamente baja (12.5% p/p) del Compuesto I.

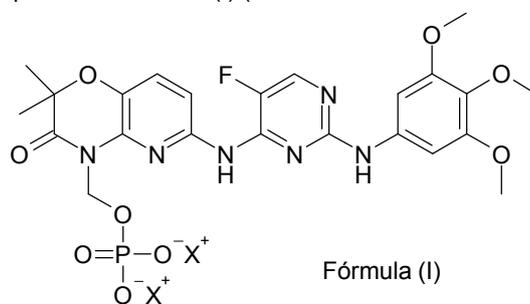
Los comprimidos con una concentración del comprimido de 100 mg contienen una mayor cantidad porcentual del Compuesto I. Sin embargo, estos comprimidos pueden presentar una disolución variable y/o insatisfactoria a pH bajos. Además, estos comprimidos pueden presentar una biodisponibilidad variable y/o insatisfactoria del principio activo.

Por consiguiente, resultaría deseable producir formulaciones farmacéuticas nuevas del Compuesto I que resolvieran, al menos en parte, los problemas anteriores.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere en general a formulaciones de compuestos que contienen una cantidad superior a un 15% p/p del compuesto de fórmula (I), en particular a formulaciones que contienen una mayor cantidad porcentual del principio activo y que presentan una disolución satisfactoria a pH bajos.

A continuación se muestra el compuesto de fórmula (I) (denominado en lo sucesivo en la presente "Fórmula (I)"):

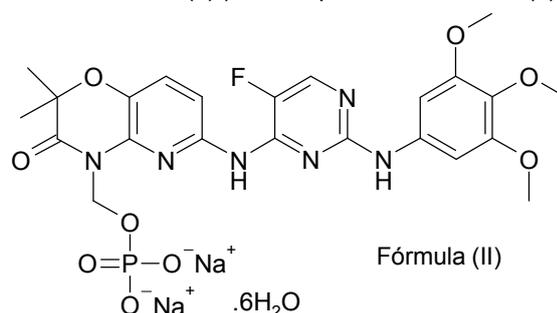


donde cada X<sup>+</sup> representa un catión monovalente, por ejemplo, un catión monovalente metálico tal como un catión de sodio (Na<sup>+</sup>), un catión de potasio (K<sup>+</sup>) o un catión de litio (Li<sup>+</sup>);

o donde X<sup>+</sup> y X<sup>+</sup> se consideran conjuntamente para representar un catión divalente X<sup>2+</sup>, por ejemplo, un catión divalente metálico tal como un catión de magnesio (Mg<sup>2+</sup>), un catión de calcio (Ca<sup>2+</sup>) o un catión de bario (Ba<sup>2+</sup>); y/o hidratos de este (tales como el hexahidrato).

Por ejemplo, la Fórmula (I) puede presentarse en la forma del Compuesto (I) anterior

En otro ejemplo particular, la Fórmula (I) puede presentarse en la forma hexahidratada del Compuesto (I) (esta forma se denomina en lo sucesivo en la presente "Fórmula (II)"). El compuesto de Fórmula (II) se muestra a continuación.



Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad superior a un 15% p/p del compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este, y al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

En un aspecto adicional, el agente efervescente es hidrogenocarbonato de sodio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.

En un aspecto adicional más, el agente efervescente es hidrogenocarbonato de potasio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.

- En un aspecto adicional más, el agente efervescente es carbonato de magnesio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.
- 5 En un aspecto adicional más, el agente efervescente es carbonato de sodio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.
- En un aspecto adicional más, el agente efervescente es carbonato de calcio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.
- 10 En un aspecto adicional más, el agente efervescente es carbonato de potasio, que hace posible la elaboración de comprimidos con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (I) y/o una disolución satisfactoria a pH bajos.
- En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta (por ejemplo, 60 mg, 15 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg or 200 mg) al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I). Para no dar lugar a dudas, cada uno de los números enteros anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.
- 20 En otro aspecto de la invención, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 300 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 25 En otro aspecto de la invención, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 250 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto adicional más, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 30 En un aspecto adicional más, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico de la invención, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende 63 mg  $\pm$  3 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 35 En un aspecto específico de la invención, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende 126 mg  $\pm$  13 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico adicional de la invención, una forma farmacéutica unitaria de la composición farmacéutica comprende 190 mg  $\pm$  19 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 40 En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende entre una cantidad superior a un 15% p/p y aproximadamente un 60% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 45 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 20% p/p y aproximadamente un 50% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 25% p/p y aproximadamente un 40% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 50 En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende una cantidad superior o igual a un 25% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico de la invención, la composición farmacéutica comprende un 25%  $\pm$  2.5% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 55 En un aspecto específico adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende un 38%  $\pm$  3.8% de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 60 En un aspecto adicional más de la invención, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 30% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- En un aspecto adicional más de la invención, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 65

## ES 2 710 423 T3

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes.

5 En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes.

En un aspecto adicional más, la composición farmacéutica comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes.

10 La composición farmacéutica comprende una cantidad superior a un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 50%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 40%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 30%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 25%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 20%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 15%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 10%. Para no dar lugar a dudas, cada uno de los ejemplos anteriores  
15 representa un aspecto separado e independiente de la invención.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes; y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.  
20

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes; y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.  
45

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 125 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.  
50

55 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 125 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

60 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

65 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables

siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

5 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 225 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 150 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

10 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 225 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

15 En una realización adicional más de la invención, la composición farmacéutica y/o la forma farmacéutica unitaria no comprende ningún ingrediente acidificante (por ejemplo, no comprende ácido cítrico). Para no dar lugar a dudas, la expresión "ingrediente acidificante" no incluye el compuesto de Fórmula (I) ni el ácido libre de este ni ningún hidrato de este.

20 En un aspecto adicional de la invención, los ingredientes opcionales que se pueden añadir a la composición farmacéutica incluyen uno o más de los siguientes:

- 25 a) rellenos, los cuales, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente un 35 y aproximadamente un 75 por ciento en peso (p. ej., entre aproximadamente un 50 y aproximadamente un 70 por ciento en peso) de la formulación seca;
- b) agentes aglutinantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente un 2 y aproximadamente un 8 por ciento en peso de la formulación seca;
- 30 c) lubricantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 0.25 y un 2.0 por ciento en peso de la formulación seca;
- d) desintegrantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 0.5 y un 10.0 por ciento en peso (p. ej., aproximadamente un 5 por ciento en peso) de la formulación seca; y
- e) agentes secuestrantes de agua, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 2 por ciento en peso y un 40 por ciento en peso de la formulación seca.

35 En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados independientemente entre, por ejemplo:

- 40 a) rellenos tales como manitol (p. ej., Pearlitol 50c, Pearlitol 120c o Pearlitol 160c) o celulosas microcristalinas (p. ej., MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, etc.);
- b) agentes aglutinantes tales como Plasdon K29/32, Povidona, celulosas microcristalinas o Kollidon K30;
- c) lubricantes tales como estearato de magnesio;
- d) desintegrantes tales como glicolato de almidón sódico, por ejemplo, ExploTab o Glycolys LV;
- 45 e) agentes secuestrantes de agua tales como almidón (p. ej., glicolato de almidón sódico), sulfato de magnesio, cloruro de calcio, sílice, caolín, celulosas microcristalinas, etc.

50 En otro aspecto de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

55 En otro aspecto de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta (por ejemplo, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, siempre que la composición comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I). Para no dar lugar a dudas, cada uno de los números enteros anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.

60 En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 300 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

65 En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 250 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En un aspecto adicional más, el comprimido comprende entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

- En un aspecto adicional más, el comprimido comprende entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 5 En un aspecto específico de la invención, el comprimido comprende  $63 \text{ mg} \pm 3 \text{ mg}$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico de la invención, el comprimido comprende  $126 \text{ mg} \pm 13 \text{ mg}$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 10 En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende  $190 \text{ mg} \pm 19 \text{ mg}$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende entre un 15% p/p y aproximadamente un 60% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 15 En un aspecto adicional, el comprimido comprende entre aproximadamente un 20% p/p y aproximadamente un 50% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto adicional más, el comprimido comprende entre aproximadamente un 25% p/p y aproximadamente un 40% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 20 En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende una cantidad superior o igual a un 25% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 25 En un aspecto específico de la invención, el comprimido comprende un  $25\% \pm 2.5\%$  p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende un  $38\% \pm 3.8\%$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 30 En un aspecto adicional más de la invención, el comprimido comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 30% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 35 En un aspecto adicional más, el comprimido comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 40 En un aspecto adicional más, el comprimido comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes, al menos un 5% p/p siempre que el comprimido comprenda al menos un 5% en peso del o de los agentes efervescentes.
- 45 El comprimido comprende una cantidad superior o igual a un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 50%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 40%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 30%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 25%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 20%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 15%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 10%. Para no dar lugar a dudas, cada uno de los ejemplos anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.
- 50 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 65

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

15 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 125 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

20 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 125 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

25 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

30 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 190 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 75 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

35 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 225 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 150 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

40 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un comprimido que comprende una cantidad superior o igual a 225 mg de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables siempre que el comprimido comprenda una cantidad superior a un 15% p/p de la Fórmula (I) y al menos un 5% p/p del o de los agentes efervescentes.

45 En una realización adicional más de la invención, el comprimido no comprende ningún ingrediente acidificante (por ejemplo, no comprende ácido cítrico). Para no dar lugar a dudas, la expresión "ingrediente acidificante" no incluye el compuesto de Fórmula (I) ni el ácido libre de este ni ningún hidrato de este.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de la forma habitual para la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo, por administración oral.

55 Estas formas farmacéuticas incluirán normalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre adyuvantes, portadores, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes estabilizantes, agentes tamponantes, agentes emulsionantes, agentes reguladores de la viscosidad, surfactantes, conservantes, saborizantes o colorantes. Se sobreentenderá que un excipiente individual puede ser multifuncional. Se pueden encontrar ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (quinta edición, 2005, editado por Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey y Sian C. Owen, y publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Press). Los principios activos de la presente invención se

pueden administrar por vía oral o parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraarticular) utilizando formas farmacéuticas sistémicas convencionales tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables. Los principios activos también se pueden suministrar a los pulmones y/o vías respiratorias por administración oral en forma de una solución, suspensión, aerosol o formulación en polvo seco. Como sobreentenderán los expertos en la técnica, el método más adecuado para administrar los principios activos depende de una serie de factores.

Se sobreentenderá que la dosis terapéutica de cada principio activo administrada de acuerdo con la presente invención variará dependiendo del principio activo particular empleado, el modo en que se administre el principio activo y la afección o el trastorno que se desee tratar.

Para favorecer la formulación, se pueden emplear tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol o etanol, o agentes complejantes tales como  $\beta$ -ciclodextrina hidroxipropílica.

En un aspecto adicional de la invención, los ingredientes opcionales que se pueden añadir a las composiciones descritas en la presente incluyen uno o más de los siguientes:

- a) rellenos, los cuales, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente un 35 y aproximadamente un 75 por ciento en peso (p. ej., entre aproximadamente un 50 y aproximadamente un 70 por ciento en peso) de la formulación seca;
- b) agentes aglutinantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente un 2 y aproximadamente un 8 por ciento en peso de la formulación seca;
- c) lubricantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 0.25 y un 2.0 por ciento en peso de la formulación seca;
- d) desintegrantes, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 0.5 y un 10.0 por ciento en peso (p. ej., aproximadamente un 5 por ciento en peso) de la formulación seca; y
- a) agentes secuestrantes de agua, los cuales, cuando se emplean, varían entre aproximadamente un 2 por ciento en peso y un 40 por ciento en peso de la formulación seca.

En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados independientemente entre, por ejemplo:

- a) rellenos tales como manitol (p. ej., Pearlitol 50c, Pearlitol 120c o Pearlitol 160c) o celulosas microcristalinas (p. ej., MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, etc.);
- b) agentes aglutinantes tales como Plasdon K29/32, Povidona, celulosas microcristalinas o Kollidon K30;
- c) lubricantes tales como estearato de magnesio;
- d) desintegrantes tales como glicolato de almidón sódico, por ejemplo, ExploTab o Glycolys LV;
- a) agentes secuestrantes de agua tales como almidón (p. ej., glicolato de almidón sódico), cloruro de calcio, sílice, caolín, celulosas microcristalinas, etc.

En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria comprende el compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este, uno o más agentes efervescentes y un relleno (tal como manitol). En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria comprende el compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este, uno o más agentes efervescentes, un relleno (tal como manitol) y un agente aglutinante (tal como Povidona). En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria comprende el compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este, uno o más agentes efervescentes, un relleno (tal como manitol), un agente aglutinante (tal como Povidona) y un agente desintegrante (tal como glicolato de almidón sódico). En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria comprende el compuesto de Fórmula (II), uno o más agentes efervescentes, un relleno (tal como manitol), un agente aglutinante (tal como Povidona), un agente desintegrante (tal como glicolato de almidón sódico) y un lubricante (tal como estearato de magnesio).

En un aspecto adicional más de la invención, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes en peso:

<u>Composición 1 (mg)</u>		<u>Composición 2 (mg)</u>		<u>Composición 3 (mg)</u>	
Fórmula (II)	126	Fórmula (II)	190	Fórmula (II)	63
Manitol	249	Manitol	185	Manitol	62
Hidrogenocarbonato de sodio	75	Hidrogenocarbonato de sodio	75	Hidrogenocarbonato de sodio	25
Glicolato de almidón sódico	25	Glicolato de almidón sódico	25	Glicolato de almidón sódico	8
Povidona	15	Povidona	15	Povidona	5
Estearato de magnesio	10	Estearato de magnesio	10	Estearato de magnesio	3

En un aspecto adicional más de la invención, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes (%p/p):

<u>Composición 1 (% p/p)</u>		<u>Composición 2 y 3 (% p/p)</u>	
Fórmula (II)	25	Fórmula (II)	38
Manitol	50	Manitol	37
Hidrogenocarbonato de sodio	15	Hidrogenocarbonato de sodio	15
Glicolato de almidón sódico	5	Glicolato de almidón sódico	5
Povidona	3	Povidona	3
Estearato de magnesio	2	Estearato de magnesio	2

5 En un aspecto adicional más, la invención comprende un comprimido que se forma a partir de la compresión de la Composición 1 y/o la Composición 2 en forma de comprimido. En un aspecto adicional más, la invención comprende un comprimido que se forma a partir de la compresión de la Composición 3 en forma de comprimido.

10 También se describe en la presente un proceso para preparar una composición farmacéutica, según se define previamente en la presente, donde el proceso comprende asociar la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta con un adyuvante, diluyentes o un portador farmacéuticamente aceptable.

15 También se describe en la presente un proceso para preparar una composición farmacéutica, donde el proceso comprende mezclar la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta con uno o más agentes efervescentes opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables (Paso A). El Paso A se puede llevar a cabo en presencia de uno o más rellenos (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El Paso A se puede llevar a cabo en presencia de uno o más rellenos (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más desintegrantes.

20 También se describe en la presente un proceso adicional para preparar una composición farmacéutica según se define previamente, donde el proceso comprende añadir agua purificada y/o una solución de aglutinante a la mezcla en polvo del Paso A anterior y mezclar para formar gránulos más grandes, y opcionalmente hacer pasar la mezcla a través de un filtro para que se deshagan los aglomerados grandes (Paso B). Se puede añadir entre aproximadamente un 10% y un 45% en peso de agua purificada a la mezcla en polvo.

25 También se describe en la presente un proceso adicional para preparar una composición farmacéutica, donde el proceso comprende secar los gránulos agrandados producidos en el Paso B anterior hasta conseguir un LOD inferior a un 10% (p. ej., inferior a un 5%), para obtener gránulos secos (Paso C).

30 En un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, donde el proceso (proceso de granulación por vía húmeda) comprende:

- 35 a) mezclar la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta con uno o más agentes efervescentes, uno o más rellenos (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más desintegrantes y/o uno o más excipientes diferentes;
- b) añadir entre aproximadamente un 10% y un 45% en peso de agua purificada y/o una solución de aglutinante a la mezcla en polvo de a) anterior y mezclar para formar gránulos más grandes, y opcionalmente hacer pasar la mezcla a través de un filtro para que se deshagan los aglomerados grandes; y
- 40 c) secar los gránulos agrandados producidos en el paso b) anterior hasta conseguir un LOD inferior a un 10% (p. ej., inferior a un 5%), para obtener gránulos secos.

45 Los gránulos secos preparados en los métodos anteriores tienen habitualmente un diámetro comprendido entre aproximadamente 25 µm y aproximadamente 2000 µm.

En otro de los aspectos de los métodos, esta invención comprende además moler los gránulos secos. En un aspecto, los gránulos secos se muelen de manera que aproximadamente un 90 por ciento en peso tengan un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 25 µm y aproximadamente 2000 µm de diámetro.

50 En otro aspecto más, los gránulos secos molidos se mezclan con un lubricante hasta que sean homogéneos y a continuación la composición farmacéutica resultante se conforma para obtener comprimidos. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico (p. ej., estearato de magnesio), sílice coloidal y talco.

55 En un aspecto alternativo de la invención, el lubricante (tal como estearato de magnesio) se puede añadir a los gránulos secos antes de molerlos, y a continuación la composición farmacéutica resultante se muele y después se conforma para obtener comprimidos.

En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda comprende entre un 15% p/p y aproximadamente un 60% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En un aspecto adicional, la formulación de granulación por vía húmeda comprende entre aproximadamente un 20% p/p y aproximadamente un 50% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

10 En un aspecto adicional más, la formulación de granulación por vía húmeda comprende entre aproximadamente un 25% p/p y aproximadamente un 40% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

15 En otro aspecto de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda comprende una cantidad superior o igual a un 25% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En un aspecto específico de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda contiene un  $25\% \pm 2.5\%$  p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

20 En un aspecto específico adicional de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda contiene un  $38\% \pm 3.8\%$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En un aspecto adicional más de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda comprende entre al menos un 5% p/p y un 30% p/p de uno o más agentes efervescentes.

25 En un aspecto adicional, la formulación de granulación por vía húmeda comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes.

30 En un aspecto adicional, la formulación de granulación por vía húmeda comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes.

En un aspecto adicional más, la formulación de granulación por vía húmeda comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes.

35 En un aspecto adicional más, la formulación de granulación por vía húmeda comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes.

En un aspecto adicional más, la formulación de granulación por vía húmeda comprende una cantidad superior o igual a un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, por ejemplo, entre aproximadamente un 5% y un 50%, por ejemplo, entre aproximadamente un 5% y un 40%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 30%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 25%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 20%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 15%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 10%. Para no dar lugar a dudas, cada uno de los ejemplos anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

50 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

60 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

65

En otro aspecto de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda comprende la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, agua, uno o más agentes efervescentes, relleno(s), agente(s) aglutinante(s) y desintegrante(s).

5 En una realización adicional más de la invención, la formulación de granulación por vía húmeda no comprende ningún ingrediente acidificante (por ejemplo, no comprende ácido cítrico). Para no dar lugar a dudas, la expresión "ingrediente acidificante" no incluye el compuesto de Fórmula (I) ni el ácido libre de este ni ningún hidrato de este.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona un comprimido que se forma por compresión de la formulación de granulación por vía húmeda.

También se describe en la presente un proceso adicional para preparar una composición farmacéutica según se define previamente, donde el proceso comprende hacer pasar la mezcla del Paso A anterior a través de un compactador para producir gránulos secos (Paso D).

15 También se describe en la presente un proceso para elaborar una composición farmacéutica, donde el proceso (proceso de compactación con rodillo) comprende:

(a) mezclar la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta con uno o más agentes efervescentes, uno o más rellenos (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más desintegrantes y/o uno o más excipientes diferentes;

20 (b) hacer pasar la mezcla de (a) anterior a través de un compactador para producir gránulos secos.

Los gránulos secos preparados en los métodos anteriores tienen habitualmente un diámetro comprendido entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ .

25 En otro de los aspectos de los métodos, esta invención comprende además moler los gránulos secos. En un aspecto, los gránulos secos se muelen de manera que aproximadamente un 90 por ciento en peso tengan un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$  de diámetro.

30 En otro aspecto, se añade un lubricante a la mezcla de (a) anterior antes de hacerla pasar a través de un compactador. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico (p. ej., estearato de magnesio), sílice coloidal y talco.

35 En otro aspecto más, la composición farmacéutica resultante se conforma para obtener comprimidos. En un aspecto alternativo de la invención, el lubricante (tal como estearato de magnesio) se puede añadir a los gránulos secos antes de molerlos, y a continuación la composición farmacéutica resultante se muele y después se conforma para obtener comprimidos.

40 En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende entre un 15% p/p y aproximadamente un 60% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

45 En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende entre aproximadamente un 20% p/p y aproximadamente un 50% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

50 En un aspecto adicional más, la formulación de compactación con rodillo comprende entre aproximadamente un 25% p/p y aproximadamente un 40% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende una cantidad superior o igual a un 25% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

55 En un aspecto específico de la invención, la formulación de compactación con rodillo contiene un 25%  $\pm$  2.5% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

En un aspecto específico adicional de la invención, la formulación de compactación con rodillo contiene un 38%  $\pm$  3.8% de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

60 En un aspecto adicional más de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 30% p/p de uno o más agentes efervescentes.

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes.

65

En un aspecto adicional más, la formulación de compactación con rodillo comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes.

5 En un aspecto adicional más, la formulación de compactación con rodillo comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes.

10 La formulación de compactación con rodillo comprende una cantidad superior o igual a un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 50%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 40%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 30%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 25%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 20%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 15%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 10%. Para no dar lugar a dudas, cada uno de los ejemplos anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de un agente efervescente; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

35 En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, uno o más agentes efervescentes, relleno(s), agente(s) aglutinante(s), lubricante(s) y desintegrante(s).

40 En una realización adicional más de la invención, la formulación de compactación con rodillo no comprende ningún ingrediente acidificante (por ejemplo, no comprende ácido cítrico). Para no dar lugar a dudas, la expresión "ingrediente acidificante" no incluye el compuesto de Fórmula (I) ni el ácido libre de este ni ningún hidrato de este.

En otro aspecto, esta invención proporciona un comprimido que se forma por compresión de la formulación de compactación con rodillo.

45 También se describe en la presente un proceso para elaborar una composición farmacéutica, donde el proceso (proceso de compresión directa) comprende:

- 50 (a) mezclar la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta con uno o más agentes efervescentes, uno o más rellenos (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más desintegrantes y/o uno o más lubricantes y/o uno o más excipientes diferentes;
- (b) comprimir la mezcla de (a) anterior.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, uno o más agentes efervescentes, relleno(s), agente(s) aglutinante(s), lubricante(s) y desintegrante(s).

55 En otro aspecto, esta invención proporciona un comprimido que se forma directamente por compresión de la mezcla de (a) anterior.

En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta y al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

60 En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende entre un 15% p/p y aproximadamente un 60% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

65 En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende entre aproximadamente un 20% p/p y aproximadamente un 50% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.

- En un aspecto adicional más, la formulación de compresión directa comprende entre aproximadamente un 25% p/p y aproximadamente un 40% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 5 En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende una cantidad superior o igual a un 25% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto específico de la invención, la formulación de compresión directa contiene un  $25\% \pm 2.5\%$  p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- 10 En un aspecto específico adicional de la invención, la formulación de compresión directa contiene un  $38\% \pm 3.8\%$  de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta.
- En un aspecto adicional más de la invención, la formulación de compresión directa comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 30% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 15 En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- En un aspecto adicional más, la formulación de compresión directa comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 20 En un aspecto adicional más, la formulación de compresión directa comprende al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes.
- 25 En un aspecto adicional más, la formulación de compresión directa comprende al menos un 5% p/p y una cantidad superior o igual a un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 50%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 40%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 30%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 25%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 20%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 15%, por ejemplo, entre un 5% y aproximadamente un 10%. Para no dar lugar a dudas, cada uno de los ejemplos anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.
- 30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 25% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 15% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p de la Fórmula (I) y/o un hidrato de esta, al menos un 5% p/p y una cantidad inferior o igual a un 10% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 En una realización adicional más de la invención, la formulación de compresión directa no comprende ningún ingrediente acidificante (por ejemplo, no comprende ácido cítrico). Para no dar lugar a dudas, la expresión "ingrediente acidificante" no incluye el compuesto de Fórmula (I) ni el ácido libre de este ni ningún hidrato de este.
- 55 La composición farmacéutica y/o el comprimido y/o la formulación de granulación por vía húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa pueden incluir adicional y opcionalmente un colorante, siempre que esté aprobado y certificado por la FDA. Por ejemplo, los colores a modo de ejemplo incluyen rojo allura, fucsina ácida D, rojo de naftalona B, naranja de alimentos 8, eosina Y, floxina B, eritrosina, rojo natural 4, carmín, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, dióxido de titanio y similares.
- 60 También se pueden añadir agentes edulcorantes a la composición farmacéutica y/o el comprimido y/o la formulación de granulación por vía húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa o al núcleo externo del comprimido para crear o añadir propiedades edulcorantes. Los aglutinantes y rellenos de sacáridos, p. ej., manitol, lactosa y similares pueden contribuir a este efecto. Por ejemplo, se pueden emplear
- 65

ciclamatos, sacarina, aspartamo, acesulfama K (Mukherjee (1997) *Food Chem. Toxicol.* 35:1177-1179) o similares (Rolls (1991) *Am. J. Clin. Nutr.* 53:872-878). Los edulcorantes distintos de los azúcares presentan la ventaja de que reducen el volumen de la masa de la composición farmacéutica y/o el comprimido (núcleo del comprimido y/o recubrimiento) y/o la formulación de granulación por vía húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa, sin alterar las propiedades físicas del comprimido.

Un experto sobreentenderá que la incorporación de uno o más agentes efervescentes en la composición farmacéutica puede requerir el uso de un envase adecuado. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un envase adecuado para una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende uno o más agentes efervescentes. Los ejemplos de este tipo de envases incluyen envases que proporcionan protección contra la humedad. Los ejemplos de este tipo de envases incluyen, por ejemplo, envases de PVC, envases de PVC/PVDC, envases de PVC/CTFE, envases de OPA/aluminio/PVC, envases de aluminio o envases blíster de aluminio. Otros ejemplos de este tipo de envases incluyen botellas con o sin desecantes.

Los compuestos de la invención se pueden emplear para tratar o prevenir enfermedades autoinmunitarias y/o los síntomas de estas enfermedades y cabe esperar que sean útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades asociadas con una respuesta inmunitaria anormal (p. ej., enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas) y varias infecciones y cánceres que son necesarios para activar una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, incluido un ser humano, para el tratamiento de los siguientes ejemplos sin carácter limitante de enfermedades y afecciones autoinmunitarias: artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, síndrome antifosfolipídico y síndrome de Sezary. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, incluido un ser humano, para el tratamiento de los siguientes ejemplos sin carácter limitante de cánceres: tratamiento de cánceres comunes, incluidos los tumores de próstata, de mama, de pulmón, de ovario, pancreáticos, de intestino y colon, de estómago, de piel y cerebrales, y neoplasias que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluida la prevención y el tratamiento de metástasis y tumores recurrentes, y síndromes paraneoplásicos.

También se describe en la presente un método para tratar un estado patológico autoinmunitario en un mamífero, tal como un ser humano, que padece o que corre el riesgo de padecer dicho estado patológico, el cual comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este.

También se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este para emplear en terapia.

También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este en la elaboración de un medicamento para emplear en terapia.

También se describe en la presente un método para tratar la artritis reumatoide en un mamífero, tal como un ser humano, que padece o que corre el riesgo de padecer dicho estado patológico, el cual comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este.

También se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este para emplear en el tratamiento de la artritis reumatoide.

También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este en la elaboración de un medicamento para emplear en el tratamiento de la artritis reumatoide.

También se describe en la presente un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un mamífero, tal como un ser humano, que padece o que corre el riesgo de padecer dicho estado patológico, el cual comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este.

También se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este para emplear en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este en la elaboración de un medicamento para emplear en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

También se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un mamífero, tal como un ser humano, que padece o que corre el riesgo de padecer dicho estado patológico, el cual comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este.

También se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este para emplear en el tratamiento del cáncer.

- 5 También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este en la elaboración de un medicamento para emplear en el tratamiento del cáncer.

## Definiciones

10 Según se emplea en la presente, la expresión "agente efervescente" se refiere a cualquier material farmacéuticamente aceptable que genera un gas cuando se coloca en un entorno acuoso, por ejemplo, la evolución de dióxido de carbono al acidificar. Un ejemplo de un agente efervescente es un carbonato, por ejemplo, un carbonato de un metal (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio o carbonato de aluminio) o un carbonato orgánico (tal como carbonato de glicina disódica, carbonato de dimetilo o carbonato de etileno). Otro ejemplo de un agente efervescente es un bicarbonato, por ejemplo, un bicarbonato de un metal (tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio). Para no dar lugar a dudas, cada uno de los agentes efervescentes mencionados anteriormente representa un aspecto separado e independiente de la invención.

20 En un aspecto particular de la invención, el agente efervescente se selecciona entre un carbonato o un bicarbonato. En otro aspecto particular de la invención, el agente efervescente se selecciona entre un carbonato de un metal o un bicarbonato de un metal. En otro aspecto particular de la invención, el agente efervescente se selecciona entre hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de magnesio o carbonato de sodio. En un aspecto particular adicional de la invención, el agente efervescente es hidrogenocarbonato de sodio.

25 Para no dar lugar a dudas, cuando se hace referencia a un % p/p o a un peso (en mg) de "uno o más agentes efervescentes" en cualquier aspecto de la invención, se refiere al % p/p total combinado o al peso total combinado (en mg) de todos los agentes efervescentes. A modo de ejemplo, una composición farmacéutica que comprenda un 10% p/p de hidrogenocarbonato de sodio y un 10% p/p de carbonato de magnesio comprendería un 20% p/p de "uno o más agentes efervescentes".

35 Según se emplea en la presente, la expresión "agente aglutinante" se refiere a un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable que se añade a una formulación para mantener el principio farmacéutico activo y los ingredientes inactivos juntos en una mezcla cohesiva. Los aglutinantes secos empleados para la compactación directa deben presentar fuerzas adhesivas y cohesivas, de manera que cuando se compacten las partículas se aglomeren. Los aglutinantes empleados para la granulación por vía húmeda son hidrófilos e hidrosolubles y normalmente se disuelven en agua para formar una masa húmeda, la cual se granula a continuación. Los ejemplos de agentes aglutinantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, Povidona, Plasdon K29/32, Plasdon S-630, hidropropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Es posible que estos agentes aglutinantes actúen adicionalmente como agentes secuestrantes de agua (p. ej., Povidona).

45 Según se emplea en la presente, el término "relleno" se refiere a cualquier composición o material farmacéuticamente aceptable que se añade a una formulación para añadir masa. Los rellenos adecuados incluyen, sin carácter limitante, manitol, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de dicalcio.

50 Según se emplea en la presente, el término "lubricante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que reduce la fricción superficial, lubrica la superficie del gránulo, reduce la tendencia a acumular electricidad estática y/o reduce la friabilidad de los gránulos. Por lo tanto, los lubricantes pueden actuar como agentes contra la aglomeración. Algunos ejemplos de lubricantes adecuados son estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, sílice coloidal, talco y otros triglicéridos o aceites vegetales hidrogenados.

55 Según se emplea en la presente, el término "desintegrante" se refiere a materiales que se añaden a la composición para facilitar que esta se deshaga (desintegre) y libere los medicamentos. Los ejemplos de desintegrantes incluyen, sin carácter limitante, polímeros hidrosolubles no sacáridos tales como povidona reticulada. Otros desintegrantes que también se pueden emplear incluyen, p. ej., croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y similares, p. ej., remítase a Khattab (1992) *J. Pharm. Pharmacol.* 45:687-691.

60 Los términos "secar" y "seco" se refieren a un proceso que reduce el contenido de agua de una composición hasta un nivel deseado.

65 Los términos "comprimir", "moldear" y "pensar" se refieren al proceso de aplicar una fuerza compresiva a una formulación (polvo o gránulos), como en un troquel, para formar un comprimido. La expresión "comprimido prensado" se refiere a cualquier comprimido que se forma mediante un proceso de este tipo.

El término "comprimido" se emplea en su contexto común y se refiere a una composición sólida obtenida por compresión y/o moldeado de una mezcla de composiciones en una forma conveniente para deglutir o aplicar a cualquier cavidad corporal.

5 Según se emplea en la presente, la "concentración del comprimido" es la masa equivalente de la forma de ácido libre del Compuesto I basada en la cantidad de Fórmula (II) presente en el comprimido. Por lo tanto, a modo de ejemplo, una concentración del comprimido de 50 mg contendrá aproximadamente 63 mg de Fórmula (II).

10 Según se emplea en la presente, la "cantidad porcentual" se calcula haciendo referencia a la cantidad de Fórmula (II).

La expresión "pH bajo" se refiere a un pH medido inferior a 5, tal como inferior a 3, por ejemplo, entre 0 y 3.

15 La expresión "disolución satisfactoria *in vitro*" se refiere a un porcentaje de disolución superior o igual a un 70% en un periodo de 30 minutos en una solución de ácido clorhídrico 0.1 N a  $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$ , cuando se determina empleando el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (Aparato 2).

### Comportamiento de disolución del comprimido existente

20 La Tabla de referencia 1 muestra la composición del comprimido de Fórmula (II) con una concentración del comprimido de 50 mg (el comprimido de 50 mg), según se administra actualmente en ensayos clínicos en curso, junto con un comprimido equivalente de Fórmula (II) con una concentración del comprimido de 100 mg (el comprimido de 100 mg). Los comprimidos se prepararon de acuerdo con el documento WO2009/061909.

25 La concentración del comprimido es la masa equivalente de la forma de ácido libre del Compuesto I basada en la cantidad de Fórmula (II) presente en el comprimido. Por lo tanto, a modo de ejemplo, una concentración del comprimido de 50 mg contendrá aproximadamente 63 mg de Fórmula (II). La cantidad porcentual de la Fórmula (II) en el comprimido de 50 mg es de un 12.5%, mientras que la cantidad porcentual de la Fórmula (II) en el comprimido de 100 mg es de un 25%.

**Tabla de referencia 1**

Material	Comprimido de 50 mg (% p/p)	Comprimido de 100 mg (% p/p)
Fórmula (II)	12.5	25.0
Almidón pregelatinizado	37.02	30.77
Glicolato de almidón sódico	5.77	5.77
Celulosa microcristalina	37.02	30.77
Povidona	2.88	2.88
Estearato de magnesio	0.96	0.96
Azul Opadry II 85F99003	3.85	3.85

35 Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos empleando el Aparato 2 con 900 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N a  $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$  y una velocidad de agitación de 75 rpm. A los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos, se retiraron 10 mL de la solución de disolución y se filtraron a través de un filtro de PTFE 0.45  $\mu\text{M}$ . La concentración de la Fórmula (II) en solución se determinó por espectroscopía UV (p. ej., Agilent 8453) a una longitud de onda de 324 nm y un camino óptico de 2 mm frente a una solución estándar externa.

40 La Tabla 2 muestra el porcentaje de disolución del comprimido resultante en ácido clorhídrico 0.1 N para el comprimido de referencia de 50 mg y para tres lotes diferentes del comprimido de 100 mg que contienen la formulación de referencia expuesta en la Tabla 1 después de 30 minutos. En la Figura 1 se muestra una gráfica que representa el perfil de disolución en función del tiempo.

**Tabla 2**

Concentración de la formulación (mg)	Fórmula (II) (% p/p)	Media del % de disolución en HCl 0.1 N a los 30 minutos
50	12.5	87
100 - A	25	65

100 - B	25	41
100 - C	25	16

El comprimido de 100 mg presenta un comportamiento de disolución variable y/o insatisfactorio (que varía entre un 16% y un 65%). En comparación, el comprimido de 50 mg presenta una disolución satisfactoria.

5 Se han investigado una serie de formulaciones en las que la cantidad porcentual de la Fórmula (II) es de un 25% o superior, con la intención de aumentar la media del porcentaje del comportamiento de disolución de un comprimido que contenga una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (II). El manitol, la celulosa microcristalina, la celulosa microcristalina silicificada, el cloruro de sodio y el hidrogenofosfato de disodio, y combinaciones individuales de estos, fracasaron a la hora de proporcionar un porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N después de 30 minutos que fuera superior a un 50%. Además, las formulaciones que contenían ácido cítrico, arginina, meglumina y Crossover Poliplasdon o combinaciones de estas también fracasaron a la hora de proporcionar una disolución satisfactoria.

15 Por consiguiente, resultó sorprendente descubrir que las formulaciones que contenían un agente efervescente presentaron una disolución satisfactoria, incluso cuando dichas formulaciones contenían una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (II) (p. ej., un 25% y/o un 37.5% y hasta un 50%).

20 La Tabla 3 muestra la selección de componentes para dieciséis experimentos diferentes con el fin de investigar la disolución en un comprimido con una mayor cantidad porcentual de la Fórmula (II). Los resultados se muestran en la Figura 2. La Tabla 4 muestra la selección de componentes para ocho experimentos más y los resultados de estos se muestran en la Figura 3. Las Tablas 10 y 11 (en el Ejemplo 6) muestran la selección de componentes para doce experimentos más y los resultados de estos se muestran en la Figura 6. En cada caso, todos los experimentos que no emplearon un agente efervescente fracasaron a la hora de proporcionar un porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N después de 30 minutos que fuera superior a un 50%. Sin embargo, los experimentos que emplearon un agente efervescente presentaron una disolución satisfactoria. Para no dar lugar a dudas, cuando se hace referencia al agua en las Tablas 3 y 4, se refiere a la cantidad de agua añadida durante el procesamiento de la formulación y antes de cualquier paso de secado posterior. La composición de cualquier forma de comprimido final no incluirá el nivel de agua indicado.

30 **Tabla 3**

Experimento	Fórmula (II) (% p/p)	Relleno 1	Relleno 2	Desintegrante (5% p/p)	SLS (% p/p)	MgSt (% p/p)	Agua (% p/p)
1	25.0	Manitol	Bicarbonato de sodio	SSG	0	1	15
2	25.0	Manitol	MCC	CCS	0	1	35
3	37.5	SMCC	Bicarbonato de sodio	SSG	0	1	25
4	37.5	Manitol	Bicarbonato de sodio	SSG	5	1	15
5	37.5	SMCC	MCC	CCS	0	1	55
6	37.5	SMCC	MCC	SSG	5	1	55
7	25.0	SMCC	MCC	CCS	5	1	55
8	25.0	Manitol	MCC	SSG	5	1	35
9	25.0	SMCC	Bicarbonato de sodio	CCS	0	1	40
10	37.5	Manitol	Bicarbonato de sodio	CCS	0	1	25
11	25.0	SMCC	MCC	SSG	0	1	55
12	37.5	Manitol	MCC	SSG	0	1	30
13	37.5	SMCC	Bicarbonato de sodio	CCS	5	1	30
14	25.0	SMCC	Bicarbonato de sodio	SSG	5	1	30
15	37.5	Manitol	MCC	CCS	5	1	35
16	25.0	Manitol	Bicarbonato de sodio	CCS	5	1	15

**Tabla 4**

Experimento	Comp. I (% p/p)	MCC (% p/p)	Relleno 1	Relleno 1 (% p/p)	PVP (% p/p)	SSG (% p/p)	MgSt (% p/p)	Manitol (% p/p)	Agua (% p/p)
1	37.9	15	hidrogenofosfato de sodio	30	3	5	1.5	7.1	22.5
2	37.9	0	hidrogenofosfato de sodio	10	3	5	1.5	42.1	20
3	37.9	0	hidrogenocarbonato de sodio	30	3	5	1.5	22.1	15
4	25.2	0	hidrogenofosfato de sodio	10	3	5	1.5	54.8	17.5
5	25.2	0	hidrogenofosfato de sodio	30	3	5	1.5	34.8	25
6	25.2	15	hidrogenofosfato de sodio	10	3	5	1.5	39.8	25
7	25.2	15	hidrogenocarbonato de sodio	30	3	5	1.5	19.8	18.3
8	37.9	15	hidrogenocarbonato de sodio	10	3	5	1.5	27.1	26.7

5 Sin pretender limitarse por consideraciones teóricas, parece ser que la adición de un agente efervescente (tal como hidrogenocarbonato de sodio) modifica el mecanismo de desintegración desde un mecanismo de desintegración por hinchamiento, en el que una cantidad elevada de fármaco evita eventos de hinchamiento/hidratación rápidos y como consecuencia da como resultado comprimidos que se desintegran más lentamente, los cuales solo se disuelven lentamente, hasta un mecanismo de disolución por erosión. En particular, se cree que la incorporación de un agente efervescente (tal como hidrogenocarbonato de sodio) hace posible que el comprimido se desintegre (deshaga) 10 rápidamente en partículas pequeñas, las cuales se disuelven rápidamente.

#### Proceso de elaboración

15 El proceso de elaboración particular de esta invención para formulaciones de granulación por vía húmeda comprende premezclar todos los componentes de formulación necesarios, excepto el agua y el o los lubricantes. En un aspecto preferido, la premezcla se lleva a cabo en una mezcladora-granuladora tal como una PMA25, y la premezcla comprende mezclar los componentes entre sí con una velocidad de rodete comprendida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 rpm durante un periodo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 minutos. En otro aspecto preferido, los lotes se mezclaron en seco durante 4 minutos a 440 rpm con una velocidad de corte de 1500 rpm empleando una granuladora P1/6 de Diosna.

25 A continuación, se pulverizó agua sobre/en la composición seca para formar una formulación de granulación por vía húmeda descrita en la presente. El agua se añade, por ejemplo, a una velocidad constante durante un periodo, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 kg/min a aproximadamente 1.0 kg/min, ya sea mezclando constantemente durante la adición o mezclando después de la adición. En cualquiera de los casos, se continúa mezclando hasta que la composición de granulación por vía húmeda sea homogénea. En un aspecto alternativo, se añade agua a una velocidad de 15 mL/min hasta obtener un volumen total de un 8-12% (p/p).

30 A continuación, la formulación de granulación por vía húmeda se seca empleando técnicas convencionales para reducir el agua hasta un nivel predeterminado. En un aspecto, el contenido de agua de la formulación granulada seca es inferior a aproximadamente un 10% (por ejemplo, de aproximadamente un 5%) en peso. El secado se puede llevar a cabo a varias temperaturas y tiempos. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente los tiempos de secado adecuados en función del contenido de agua inicial, el contenido de agua final deseado y la(s) temperatura(s) de secado empleada(s).

35 El proceso de elaboración particular de esta invención para formulaciones de compactación con rodillo comprende premezclar todos los componentes de formulación necesarios hasta que sean homogéneos. En un aspecto preferido, la premezcla se lleva a cabo en una mezcladora-granuladora tal como una mezcladora portátil Copley, y la premezcla comprende mezclar los componentes entre sí a velocidades comprendidas entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 rpm durante un periodo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 minutos.

40

A continuación, la mezcla homogénea se hace pasar a través de un compactadora de rodillo, tal como una Alexanderwerk WP120, para producir gránulos secos.

5 La formulación granulada seca producida mediante el proceso de granulación por vía húmeda y/o compactación con rodillo se muele empleando técnicas y máquinas convencionales. En un aspecto, la formulación se muele a través de un tamiz de malla adecuada empleando un equipo de molienda disponible en el mercado tal como, p. ej., Quadro Comil.

10 Después de moler, se añade(n) el o los lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) a la formulación granulada, la cual se mezcla a continuación empleando técnicas y máquinas convencionales. Como alternativa, el o los lubricantes (tales como estearato de magnesio) se pueden añadir a los gránulos secos antes de molerlos.

15 El prensado o la compresión de la formulación mezclada, molida, granulada y secada se puede llevar a cabo empleando una prensa de comprimidos. Existen muchos medios alternativos para llevar a cabo este paso y la invención no se limita al uso de ningún equipo particular. En un aspecto, el paso de compresión se lleva a cabo empleando una prensa de comprimidos Piccola Riva PV. En otro aspecto, el paso de compresión se lleva a cabo empleando una prensa F3 Manesty.

20 El diámetro y la forma del comprimido dependen del torquel y los punzones seleccionados para la compresión de la formulación mezclada y molida. Los comprimidos pueden tener forma de disco, oval, oblonga, redonda, cilíndrica, triangular y similares. Los comprimidos se pueden ranurar para facilitar su rotura. La superficie superior o inferior se puede gravar en relieve o a presión con símbolos o letras.

25 La fuerza de compresión se puede seleccionar en función del tipo/modelo de prensa, la dureza deseada de los comprimidos resultantes, así como otros atributos tales como la friabilidad, las características de desintegración o disolución, etc.

30 El proceso de elaboración particular de esta invención para formulaciones de compresión directa comprende premezclar todos los componentes de formulación necesarios. En un aspecto preferido, todos los componentes de formulación necesarios, excepto el o los lubricantes, se mezclan en una mezcladora-granuladora (tal como una PMA25 a velocidades de rodete comprendidas entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 rpm durante un periodo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 minutos) y a continuación se añade(n) el o los lubricantes y la mezcla resultante se mezcla (empleando, por ejemplo, una turbula WAB a velocidades comprendidas entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 rpm durante un periodo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 minutos). A continuación, la mezcla resultante se comprime para obtener el núcleo del comprimido empleando técnicas convencionales.

### **DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

40 La **Figura 1** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de comprimidos existentes con una concentración de 50 mg y de 100 mg en función del tiempo.

La **Figura 2** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de dieciséis formas alternativas de comprimidos en función del tiempo.

45 La **Figura 3** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de ocho formas alternativas de comprimidos más en función del tiempo.

La **Figura 4** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de ocho formas de comprimidos obtenidas mediante un proceso de compactación con rodillo en función del tiempo.

50 La **Figura 5** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de una forma de comprimido obtenida mediante un proceso de compresión directa en función del tiempo.

La **Figura 6** muestra una gráfica del porcentaje de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N de doce formas alternativas de comprimidos más en función del tiempo.

La **Figura 7** muestra una gráfica de la pérdida de peso en función del tiempo de cinco formas de comprimidos después de colocar los comprimidos en HCl 0.1 N (experimento 1).

55 La **Figura 8** muestra una gráfica de la pérdida de peso en función del tiempo de cinco formas de comprimidos después de colocar los comprimidos en HCl 0.1 N (experimento 2).

La **Figura 9** muestra una gráfica de la pérdida de peso en función del tiempo de cinco formas de comprimidos después de colocar los comprimidos en HCl 0.1 N (experimento 3).

### **Ejemplos**

60 La invención se comprenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los cuales pretenden ser puramente ejemplares de la invención. Los ejemplos que se encuentran fuera del alcance de las reivindicaciones se incluyen a efectos de referencia. La presente invención no está limitada en cuanto al alcance por los aspectos ejemplificados, los cuales pretenden ser ilustraciones de aspectos únicos de la invención solamente. Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la

técnica en vista de la descripción precedente y las figuras adjuntas. Estas modificaciones quedan comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5 En los ejemplos a continuación, así como en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados generalmente.

	GMP	=	buenas prácticas de fabricación
	LOD	=	pérdida por secado
	mg	=	miligramo
10	MgSt	=	estearato de magnesio
	min	=	minuto
	mL	=	mililitro
	nm	=	nanómetro
15	Farmacopea JP	=	Farmacopea japonesa, 15. <sup>a</sup> edición, versión inglesa (Sociedad de la Japonesa) 2006
	PhEur	=	Farmacopea europea, 6. <sup>a</sup> edición (Directorio para la calidad de las medicinas del Consejo de Europa) 2009
	PTFE	=	politetrafluoroetileno
20	PVP	=	polivinilpirrolidona
	rpm	=	revoluciones por minuto
	SLS	=	laurilsulfato de sodio
	SSG	=	glicolato de almidón sódico
	USP-NF	=	Farmacopea de los Estados Unidos 31 / Formulario nacional 26 (La Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos) 2008
25	UV	=	ultravioleta
	p/p	=	peso por peso

La Tabla 5 a continuación muestra los materiales empleados, el estado de la farmacopea, la calidad y el proveedor.

30 **Tabla 5**

Material	Farmacopea	Calidad	Proveedor
Manitol	PhEur USP-NF JP	Pearlitol 160c Pearlitol 120c Parteck M200	Roquette Freres S.A. (Francia)
Celulosa, microcristalina	PhEur USP-NF JP	Avicel® PH-101 Avicel® PH-102	FMC Biopolymer (Irlanda)
Cloruro de sodio	Ph Eur BP JP USP	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Reino Unido)
Hidrogenofosfato de sodio	Ph Eur BP USP	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Reino Unido)
Hidrogenocarbonato de sodio	Ph Eur BP JP USP	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Reino Unido)
Glicolato de almidón sódico	Ph Eur USP-NF	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (Francia)
Croscarmelosa sódica	Ph Eur USP JP	Ac-di-Sol	FMC Biopolymer (Irlanda)
Estearato de magnesio	Ph Eur USP-NF  JP	NF no bovino	Mallinckrodt (EE. UU.)
Povidona	Ph Eur USP	Kollidon 30 K29/32	BASF (Alemania) ISP (Alemania)
Laurilsulfato de sodio (Dodecilsulfato de sodio)	USP NF	N/A	Sigma Aldrich (Reino Unido)
Celulosa microcristalina silicificada	Ph Eur JP	Prosolv 50	JRS Pharma (Alemania)

	NF		
Almidón 1500 pregelatinizado	Ph Eur NF	Almidón 1500	Colorcon (EE. UU.)
Sílice coloidal	USP-NF	Aeorsil	Evonik (Alemania)

La Tabla 6 a continuación muestra el equipo empleado, el modelo y el proveedor.

**Tabla 6**

5

Marca	Modelo	Proveedor
Diosna	P1/6	Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Alemania
Quadro	Comil U3 & Comil 194	Quadro Engineering, Waterloo, Canadá
WAB	Turbula T2F	Willy A. Bachofen AG, Muttenz, Suiza
Riva	Piccola Nova	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
Aeromatic	Strea 1	Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Reino Unido
Alexanderwerk	WP 120	Alexanderwerk AG, Remscheid, Alemania
Mezcladora portátil Copley	Mezcladora portátil	Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido
Niro-Fielder	PMA25	Aeromatic Fielder, Eastleigh, Reino Unido
Fette	1200	Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek, Alemania
Aeromatic-Fielder	MP1	Aeromatic Fielder, Eastleigh, Reino Unido
Vector	MFL.01	Vector Corporation, Marion, IA, EE. UU.
F3	Manesty	Manesty, Knowsley, Reino Unido

**Ejemplo 1: Evaluación del comportamiento de disolución de dieciséis formas alternativas de comprimidos**

10 Se prepararon dieciséis prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación por vía húmeda utilizando métodos de uso común para los expertos en la técnica. La composición de cada uno de estos comprimidos se indica en la Tabla 3 previamente (sin incluir el agua).

15 La Fórmula (II) y los excipientes descritos en la Tabla 3 (tamaño total del lote de aproximadamente 250 g) se introducen en una mezcladora-granuladora (Diosna, 1 L) y se mezclan durante 5 minutos a 300 rpm. Se añade agua purificada (que varía entre un 15% p/p y un 55% p/p, según se indica en la Tabla 3) a los polvos y se mezcla adicionalmente hasta que se forma una masa húmeda adecuada (entre 7 y 17 min) a 300 rpm. Los gránulos resultantes se secan hasta obtener un contenido de humedad adecuado ( $\leq 6\%$  de LOD), empleando un secador de lecho fluidizado (Vector) con una temperatura del aire de entrada de 60 °C. Los gránulos secos se muelen empleando un tamiz de tamaño adecuado (1 mm, Quadro Comil U3). A continuación, se añade estearato de magnesio a los gránulos, los cuales se mezclan posteriormente (turbula WAB) durante 5 min a 55 rpm antes de comprimirlos para obtener los núcleos de los comprimidos, empleando un equipo convencional de formación de comprimidos (prensa de comprimidos F3).

25 Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento expuesto en la descripción previamente y los perfiles de disolución se muestran en la Figura 2.

**Ejemplo 2: Evaluación del comportamiento de disolución de ocho formas alternativas de comprimidos más**

30 Se prepararon ocho prototipos más de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación por vía húmeda utilizando métodos de uso común para los expertos en la técnica. La composición de cada uno de estos comprimidos se indica en la Tabla 4 previamente (sin incluir el agua).

35 La Fórmula (II) y los excipientes descritos en la Tabla 4 (tamaño total del lote de aproximadamente 600 g) se introducen en una mezcladora-granuladora (Diosna, 4 L) y se mezclan. Se añade agua purificada (que varía entre un 15% p/p y un 26.7% p/p, según se indica en la Tabla 4) a los polvos y se mezcla adicionalmente hasta que se forma una masa húmeda adecuada (entre 10 y 24 min) a 200 rpm. Los gránulos resultantes se secan hasta obtener un contenido de humedad adecuado ( $\leq 5\%$  de LOD), empleando un secador de lecho fluidizado (Aeromatic Strea) con una temperatura del aire de entrada de 100 °C. Los gránulos secos se muelen empleando un tamiz de tamaño adecuado (1 mm, Quadro Comil U3). A continuación, se añade estearato de magnesio a los gránulos, los cuales se mezclan posteriormente (turbula WAB) durante 10 min a 50 rpm antes de comprimirlos para obtener los núcleos de los comprimidos, empleando un equipo convencional de formación de comprimidos (Riva Piccola).

40 Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento expuesto en la descripción previamente y los perfiles de disolución se muestran en la Figura 3.

**Ejemplo 3: Evaluación del comportamiento de disolución de comprimidos de Fórmula (II) preparados mediante un proceso de compactación con rodillo**

5 Se determinó la viabilidad de ocho formulaciones seleccionadas a partir de los Ejemplos 2 y 3 en un proceso de compactación con rodillo utilizando métodos de uso común para los expertos en la técnica. La composición de cada una de estas formulaciones se indica en la Tabla 7 más adelante.

10 La Fórmula (II) y los excipientes descritos en la Tabla 7 (tamaño total del lote de aproximadamente 1.5 kg) se introducen en una mezcladora para producir una mezcla homogénea (mezcladora portátil Copley) durante 5 minutos a 30 rpm. A continuación, la mezcla homogénea se hace pasar a través de una compactadora de rodillo (Alexanderwerk, tamaño del rodillo: 40 mm, presión del rodillo: 25 bar, velocidad del rodillo: 2.5 rpm, tamaño de la separación entre los rodillos: 2.0 mm) para producir gránulos secos. A continuación, los gránulos secos se mezclan con estearato de magnesio (mezcladora portátil Copley). Los gránulos resultantes se comprimen para obtener los núcleos de los comprimidos empleando un equipo convencional de formación de comprimidos (Riva Piccola).

**Tabla 7**

Componente	Formulación (% p/p)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Fórmula (II)	37.9	25.2	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9
Manitol	22.1	54.8	27.1	27.1	45.1	45.1	42.1	45.1
Celulosa microcristalina (silicificada)	0	0	15	15	10	10	10	10
Hidrogenocarbonato de sodio	30	10	10	10	0	0	0	0
Povidona	3	3	3	3	0	0	3	0
Glicolato de almidón sódico	5	5	5	5	5	5	5	5
Sílice coloidal	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Estearato de magnesio intragranular	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Estearato de magnesio extragranular	1	1	1	1	1	1	1	1

20 Las formulaciones 1, 2, 3 y 8 se prepararon empleando Pearlitol 160C. Para el resto de las formulaciones se utilizó manitol Parteck M200. En las formulaciones 3, 4, 6 y 7 se utilizó celulosa microcristalina (Avicel PH101). En las formulaciones 5 y 8 se utilizó celulosa microcristalina silicificada (Prosolv 50).

25 Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento expuesto en la descripción previamente y los perfiles de disolución se muestran en la Figura 4.

**Ejemplo 4: Evaluación del comportamiento de disolución de comprimidos de Fórmula (II) preparados por compresión directa**

30 Se prepararon comprimidos empleando una formulación de compresión directa utilizando métodos de uso común para los expertos en la técnica. La composición de los comprimidos es como la del Experimento 9 de la Tabla 3 anterior (sin la adición de agua).

35 La Fórmula (II) y los excipientes descritos en el Experimento 9 de la Tabla 3 (tamaño total del lote de aproximadamente 250 g) se introducen en una mezcladora-granuladora (Diosna, 1 L) y se mezclan durante 5 minutos a 300 rpm. A continuación, se añade estearato de magnesio a la mezcla, la cual se mezcla posteriormente (turbula WAB) durante 5 min a 55 rpm antes de comprimirla para obtener los núcleos de los comprimidos, empleando un equipo convencional de formación de comprimidos (prensa de comprimidos F3).

Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento expuesto en la descripción previamente y los perfiles de disolución se muestran en la Figura 5.

#### Ejemplo 5: Preparación de comprimidos de Fórmula (II)

5 Los comprimidos que contenían los componentes que se indican en la Tabla 8 más adelante se prepararon utilizando métodos de uso común para los expertos en la técnica, en particular utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación por vía húmeda, compresión y recubrimiento pelicular, de acuerdo con las GMP.

10 Se introducen la Fórmula (II), manitol, hidrogenocarbonato de sodio, glicolato de almidón sódico y povidona en una mezcladora-granuladora (PMA25) y se mezclan. Se añade agua purificada a los polvos y se mezclan adicionalmente hasta que se forma una masa húmeda adecuada. La masa húmeda se puede hacer pasar a través de un tamiz para deshacer los aglomerados grandes. Los gránulos resultantes se secan hasta obtener un contenido de humedad adecuado ( $\leq 5\%$  de LOD), empleando un secador de lecho fluidizado (MP1). Los gránulos secos se muelen empleando un tamiz de tamaño adecuado (por ejemplo, 1.1 mm, Comil 194). A continuación, se añade estearato de magnesio a los gránulos, los cuales se mezclan posteriormente (Copley) antes de comprimirlos para obtener los núcleos de los comprimidos, empleando un equipo convencional de formación de comprimidos (Fette 1200).

**Tabla 8**

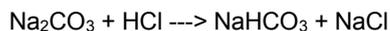
Concentración del comprimido	50 mg	100 mg	150 mg	Estándar
Componentes	mg/ comprimido	mg/ comprimido	mg/ comprimido	
Fórmula (II)	63.1	126.2	189.3	AstraZeneca
Manitol	61.8	248.6	185.3	Ph Eur, NF, JP
Hidrogenocarbonato de sodio	25.0	75.0	74.9	Ph Eur, USP, JP
Glicolato de almidón sódico	8.3	25.0	25.0	Ph Eur, NF
Povidona	5.0	15.0	15.0	Ph Eur, USP, JP, NF
Estearato de magnesio	3.3	10.0	10.0	Ph Eur, NF

#### Ejemplo 6: Evaluación del comportamiento de disolución de formas adicionales de comprimidos

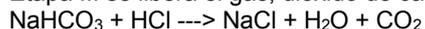
20 Se incorporaron hidrogenocarbonato de potasio ( $\text{KHCO}_3$ ), carbonato de magnesio ( $\text{MgCO}_3$ ) y carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) a la formulación del comprimido en lugar de hidrogenocarbonato de sodio. La cantidad de cada uno se corrigió para que generaran la misma cantidad de dióxido de carbono.

25 El carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) se incorporó con una concentración del doble para intentar comprender mejor el mecanismo de acción de estos agentes efervescentes en la formulación. Esto se hizo aprovechando el hecho de que la reacción del carbonato de sodio con el ácido clorhídrico tiene lugar en dos etapas:

30 Etapa I: el carbonato de sodio se convierte en hidrogenocarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ), según se muestra en la reacción:



Etapa II: se libera el gas, dióxido de carbono



35 Por consiguiente, el carbonato de sodio presenta una mayor actividad alcalinizante en comparación con el hidrogenocarbonato de sodio, debido a su capacidad para aceptar dos iones hidrógeno, pero presenta una actividad efervescente más lenta, ya que la formación del gas ( $\text{CO}_2$ ) requiere que tenga lugar una reacción de dos pasos.

40 Por lo tanto, se investigaron dos cantidades de carbonato de sodio. La cantidad inferior (9.5%) proporcionó una capacidad de alcalinización similar a la obtenida con un 15% de hidrogenocarbonato de sodio, pero se generó una menor cantidad de  $\text{CO}_2$  en medio ácido. La cantidad superior (15%) generó la misma cantidad total de  $\text{CO}_2$  que la obtenida con un 15% de hidrogenocarbonato de sodio, pero a una velocidad menor y con una mayor capacidad de alcalinización.

45 Adicionalmente, se investigaron la arginina y la meglumina como alternativas al hidrogenocarbonato de sodio. La arginina y la meglumina proporcionan actividad alcalinizante sin ninguna actividad efervescente.

Además, se incorporó ácido cítrico en una formulación para proporcionar acidez al

5 microentorno de los comprimidos y contrarrestar el efecto alcalinizante del hidrogenocarbonato de sodio. La cantidad de ácido cítrico se ajustó para neutralizar la alcalinidad del hidrogenocarbonato de sodio.

Además, se incluyó la incorporación de cantidades superiores de Fórmula (II) en la formulación para dos cantidades de hidrogenocarbonato de sodio, un 15% y un 25%, para estudiar la posible correlación entre las cantidades de Fórmula (II) y la cantidad de hidrogenocarbonato de sodio necesarias para obtener una disolución satisfactoria.

10 Adicionalmente, se investigó el superdesintegrante Crospovidona Poliplasdon® en la formulación para reemplazar al hidrogenocarbonato de sodio y al glicolato de almidón sódico con el fin de proporcionar una posible desintegración rápida mediante un mecanismo combinado de hinchamiento y absorción de las desintegraciones. Los desintegrantes de Poliplasdon son materiales muy comprimibles y, por lo tanto, se podría emplear una mayor cantidad para proporcionar una desintegración más rápida. Se investigaron dos concentraciones de Crospovidona Poliplasdon®: 15 10% y un 15%. En estas dos formulaciones se incluyó meglumina para proporcionar un pH local elevado (con el fin de evitar que el principio farmacéutico activo (API) se gelificara en medio ácido) y, como consecuencia, se incrementaron las oportunidades para conseguir una disolución completa en ácido.

20 Los componentes y la composición de las formulaciones para cada una de las formas alternativas de los comprimidos en el Ejemplo 6 se presentan en las Tablas 9, 10 y 11.

**Tabla 9**

Componente	Proveedor/marca comercial	Función
Fórmula (II)	AstraZeneca/DSM Linz	Principio farmacéutico activo
Manitol	Roquette Pearlitol 50C	Relleno
Hidrogenocarbonato de sodio (NaHCO <sub>3</sub> )	Merck Emprove	Agente efervescente/alcalinizante
Hidrogenocarbonato de potasio (KHCO <sub>3</sub> )	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,USP,FCC,E 501	Agente efervescente/alcalinizante
Carbonato de magnesio (MgCO <sub>3</sub> )	Merck Emprove, pesado	Agente efervescente/alcalinizante
Carbonato de sodio (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,NF, anhidro	Agente efervescente/alcalinizante
Ácido cítrico	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,JP,USP,E 330,FCC, anhidro	Agente acidificante
L-arginina (Arg)	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,USP	Agente alcalinizante
Meglumina (Megl)	Merck EMPROVE® api Ph Eur,JP,USP	Agente alcalinizante
Crospovidona (CrosPosv)	Crospovidona Poliplasdon®	Desintegrante
Glicolato de almidón sódico (SSG)	Expltab	Desintegrante
Polivinilpirrolidona (PVP)	BASF Kollidon K30	Aglutinante
Estearato de magnesio (MgSt)	Mallinkrodt no bovino	Lubricante

25

**Tabla 10**

	Experimento											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11a	11b
Fórmula (II) (%)	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	37.9	50	50
NaHCO <sub>3</sub> (%)	15	0	0	15	0	0	0	0	0	0	15	25
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (%)	0	15	9.465	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ácido cítrico (%)	0	0	0	34.305	0	0	0	0	0	0	0	0
KHCO <sub>3</sub> (%)	0	0	0	0	17.88	0	0	0	0	0	0	0
MgCO <sub>3</sub> (%)	0	0	0	0	0	15.06	0	0	0	0	0	0

ES 2 710 423 T3

Arg (%)	0	0	0	0	0	0	31.1	0	0	0	0	0
Megl (%)	0	0	0	0	0	0	0	34.86	34.86	34.86	0	0
CrosPova (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	10	15	0	0
SSG (%)	5	5	5	5	5	5	5	5	0	0	5	5
PVP (%)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
MgSt (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Manitol (%)	37.1	37.1	42.64	2.795	34.22	37.04	20.99	17.24	12.24	7.24	25	15

Los lotes de sustancia farmacológica y excipientes se suministraron para formar un tamaño de lote nominal total de 600 g (Tabla 11). El estearato de magnesio se incluyó en el total nominal, pero no se incluyó durante la granulación. Después del secado, se añadió estearato de magnesio de forma que constituyera el 2% de los gránulos secos totales.

5

Para preparar los gránulos empleados para formar los comprimidos, se utilizó un proceso de granulación por vía húmeda empleando el método que se describe a continuación.

- 10
- Los lotes se mezclaron en seco durante 4 min a 440 rpm con una velocidad de corte de 1500 rpm empleando una granuladora P1/6 de Diosna (Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Alemania) en el recipiente de 4 L.
  - Se añadió agua gota a gota a una velocidad de 15 mL.min<sup>-1</sup> hasta obtener un volumen total de un 8-12% (p/p). Se comprobó el punto final haciendo pasar una muestra del polvo a través de un tamiz de 1 mm y juzgando si había materiales finos y si la mayor parte de los materiales eran granulares.
- 15
- La masa húmeda se secó empleando un secador de lecho fluidizado Niro-Aeromatic Strea (Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Reino Unido) con una temperatura de entrada máxima de 90 °C y un flujo de aire fluidizante adecuado. Se determinó la magnitud del secado empleando un humidímetro (Mettler Toledo HB43) hasta obtener < 2%.
- 20
- La masa granular seca se molió a 3000 rpm a través de un tamiz de 1.0 mm empleando un molino de laboratorio Quadro Comil U3 (Quadro Engineering, Waterloo, Canadá).
  - A continuación, se añadió una cantidad de lubricante de un 2% en peso de la masa seca de gránulos y se mezcló empleando una mezcladora Turbula (Willy A. Bachofen AG, Muttensz, Suiza) a 50 rpm durante 15 min.
- 25
- Las mezclas resultantes se comprimieron empleando una prensa Manesty F3 (Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Reino Unido). La fuerza de compresión objetivo fue de 14 kN, según se empleó durante A23 [RITA.000-376-136]. La fuerza de compresión se determinó empleando instrumentación DAAS (Waltti Electronics Ltd., Kuopio, Finlandia).
  - Los lotes se comprimieron empleando una herramienta cóncava redonda de 11 mm. Los comprimidos se comprimieron hasta obtener un peso objetivo de 500 mg. Se retiraron algunos comprimidos de la línea para poder correlacionar el peso y la dureza con la fuerza de compresión.
- 30
- Se eliminó el polvo de los comprimidos resultantes y estos se guardaron en botellas de plástico herméticamente cerradas para analizarlos.

**Tabla 11**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11a	11b
Fórmula (II) (g)	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	227.4	300	300
NaHCO <sub>3</sub> (g)	90	0	0	90	0	0	0	0	0	0	90	150
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (g)	0	90	56.79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ácido cítrico (g)	0	0	0	205.83	0	0	0	0	0	0	0	0
KHCO <sub>3</sub> (g)	0	0	0	0	107.28	0	0	0	0	0	0	0
MgCO <sub>3</sub> (g)	0	0	0	0	0	90.36	0	0	0	0	0	0
Arg (g)	0	0	0	0	0	0	186.66	0	0	0	0	0
Megl (g)	0	0	0	0	0	0	0	209.16	209.16	209.16	0	0
CrosPova (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	60	90	0	0
SSG (g)	30	30	30	30	30	30	30	30	0	0	30	30
PVP (g)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MgSt (g)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Manitol (g)	222.6	222.6	255.8	16.77	205.3	222.2	125.9	103.4	73.44	43.44	150	90

El tiempo de desintegración se evaluó empleando una máquina de desintegración Erweka Copley ZT74. El experimento se llevó a cabo a 36-38 °C empleando 0.7 L de agua corriente y el método de discos. Se evaluaron seis comprimidos para cada lote. Los resultados se presentan como la media ± SD (n = 6).

Se empleó un Sotax HT100 para determinar el peso, la dureza, el grosor y el diámetro de 15 comprimidos de cada lote. El Sotax es un analizador de comprimidos automatizado, que evalúa cada parámetro en una estación diferente para un número especificado de comprimidos empleando un método específico ("11 mm 500 mg Redondo No recubierto n15"). En primer lugar se mide el peso, a continuación se pasa el comprimido a un analizador del grosor, antes de pasarlo a unas pinzas en las que se mide el diámetro y la dureza. A continuación, se genera un informe con los datos individuales para cada uno de los comprimidos evaluados, así como la media y RSD calculadas para cada lote. Los resultados se presentan como la media ± SD (n = 15).

La densidad real de los comprimidos se obtuvo por picnometría de helio empleando el AccuPyc. Se pesaron diez comprimidos con exactitud, se colocaron en la cubeta de muestras previamente empleada para la calibración y se analizaron. Se calculó la densidad real para cada lote empleando la ecuación que se indica a continuación y se determinó que estaba comprendida entre 1.55 y 1.56 g/cc para cada uno de los lotes.

$$\text{Densidad real} = (\text{masa} / \text{volumen de sólidos})$$

A continuación, se obtuvo la densidad de la cubierta del comprimido (densidad aparente) mediante un método de desplazamiento de volumen empleando el GeoPyc. A continuación, los mismos diez comprimidos se colocaron en el cilindro de 25.4 cm con DryFlo. Se calculó la porosidad con el GeoPyc empleando los datos de la densidad real anteriores y la siguiente ecuación:

$$\text{Densidad aparente} = (\text{masa de los comprimidos} / \text{volumen de la cubierta de los comprimidos})$$

A continuación, se determinó la porosidad de los comprimidos empleando la densidad aparente y la densidad real calculadas anteriormente en la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad} = 100 \times 1 - (\text{densidad aparente} / \text{densidad real})$$

Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento expuesto en la descripción previamente.

Se evaluó la cantidad de gas generada como resultado de colocar los comprimidos en un medio ácido. Se colocó un vaso de precipitados de 250 mL que contenía 100 mL de HCl 0.1 N (pH de 1) sobre una balanza conectada a un PC para transmitir el peso en intervalos de tiempo regulares (cada 15 segundos). Se dejó que la balanza se estabilizara hasta que la lectura de la balanza fue estable. Se dejó caer un comprimido en el vaso de precipitados y se empezó a registrar el peso. Se calculó la diferencia de peso y se representó en una gráfica en función del tiempo.

En la Tabla 12 se resumen los datos del peso, la dureza, el tiempo de desintegración y la porosidad.

**Tabla 12**

	Peso (mg)		Dureza (kp)		Tiempo de desintegración (s)		Porosidad (%)	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
1	500.3	5.00	9	0.9	327.5	25.03	13.10	0.39
2	501.6	10.43	9	2.4	475.5	43.72	15.43	0.37
3	476.3	15.86	7	2.7	426.16	39.42	13.90	0.23
5	505.4	3.08	9	0.7	454	23.41	12.66	0.33
6	487.2	13.03	10	2	134	9.01	15.99	0.06
7	493	19.53	8	2.7	338	10.12	14.62	0.29
8	491.1	26.68	11	3.1	360.0	26.50	10.33	0.10
9	509.2	6.17	15	1.7	367.0	97.6	9.18	0.14
10	499.1	7.72	9	1.1	516.7	15.2	14.66	0.14
11a	504.4	12.29	9	2.2	461.3	19.2	14.19	0.05
11b	499.4	16.9	9	2	487.2	56.4	12.66	0.17

En la Figura 6 se presentan los perfiles de disolución de los comprimidos en HCl 0.1 M. No se proporciona ningún resultado para el Experimento 4, ya que no se consiguió obtener ninguna formulación satisfactoria y, por consiguiente, no se realizaron medidas de la disolución.

En las Figuras 7, 8 y 9 se presentan los resultados de la cuantificación de la generación de gas.

Los resultados mostraron que los agentes alcalinizantes que no proporcionaron actividad efervescente de forma adicional no consiguieron proporcionar comprimidos de Fórmula (II) que presentaran una disolución satisfactoria. Los resultados sugieren que los agentes efervescentes, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de magnesio, potencian la disolución del comprimido.

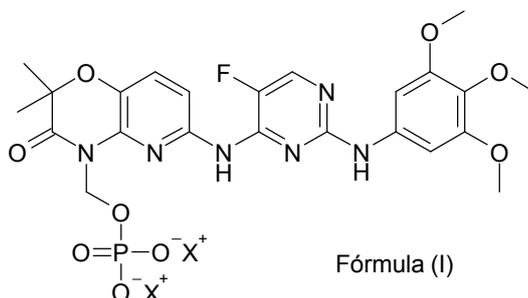
5 El comprimido con una cantidad menor de carbonato de sodio proporcionó un menor grado de disolución en comparación con el comprimido con una cantidad mayor de carbonato de sodio. Además, el comprimido con la mayor cantidad de carbonato de sodio presentó una disolución a una velocidad menor y en menor grado en comparación con los comprimidos con hidrogenocarbonato de sodio. Esto se podría explicar como resultado de una  
10 generación más lenta de dióxido de carbono.

Por consiguiente, parece ser que la velocidad y el grado de formación de dióxido de carbono afectan al perfil de disolución del comprimido.

15 Los resultados indican, además, que se puede conseguir una mayor cantidad de fármaco (por ejemplo, superior o igual a un 50% p/p de la Fórmula (II)) que presente un perfil de disolución satisfactorio empleando hidrogenocarbonato de sodio. Además, los resultados muestran que no fueron necesarias cantidades más elevadas de hidrogenocarbonato de sodio (superiores o iguales a un 25%) para conseguir un perfil de disolución satisfactorio.

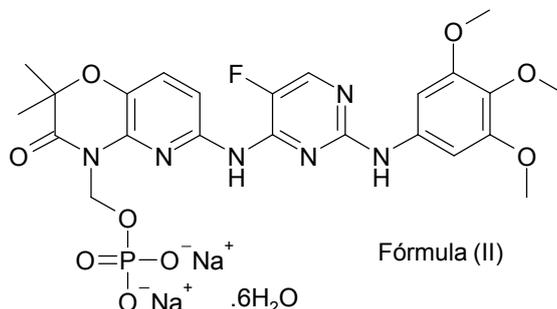
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende más de un 15% p/p del compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

- 5 donde cada X<sup>+</sup> representa un catión monovalente;  
o donde X<sup>+</sup> y X<sup>+</sup> se consideran conjuntamente para representar un catión divalente X<sup>2+</sup>;  
y/o un hidrato de este;  
y al menos un 5% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más  
ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad superior o  
igual a un 25% p/p del compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este.
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que  
comprende una cantidad inferior o igual a un 20% p/p del agente efervescente.
- 20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que  
comprende más de un 15% p/p del compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este y una cantidad inferior o igual a  
un 20% p/p del agente efervescente; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente  
aceptables.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el  
agente efervescente es hidrogenocarbonato de sodio.
- 30 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde cada  
X<sup>+</sup> en el compuesto de Fórmula (I) representa un catión de sodio (Na<sup>+</sup>).
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el  
compuesto de Fórmula (I) presenta la forma de un hexahidrato.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el  
compuesto de Fórmula (I) presenta la forma de la Fórmula (II):



Fórmula (II)

- 35 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que:  
(a) es una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad superior o igual a 60 mg del compuesto de  
Fórmula (I) y/o un hidrato de este y una cantidad inferior o igual a 110 mg de uno o más agentes efervescentes; y  
que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 40 (b) es una formulación de granulación por vía húmeda que comprende el compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de  
este, agua, uno o más agentes efervescentes, relleno(s), agente(s) aglutinante(s) y desintegrante(s);
- (c) es una formulación de granulación por vía húmeda que comprende más de un 15% p/p del compuesto de  
Fórmula (I) y/o un hidrato de este y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes;  
y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 45

(d) es una formulación de compactación con rodillo que comprende más de un 15% p/p del compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; o

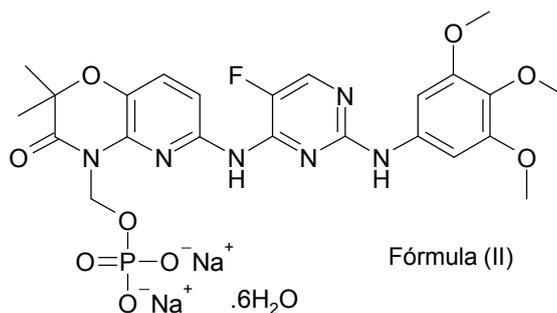
5 (e) es una formulación de compresión directa que comprende más de un 15% p/p del compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este y una cantidad inferior o igual a un 20% p/p de uno o más agentes efervescentes; y que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

10 10. Una forma farmacéutica unitaria, formulación de granulación por vía húmeda, formulación de compactación con rodillo o formulación de compresión directa de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente efervescente es hidrogenocarbonato de sodio.

15 11. Una forma farmacéutica unitaria, formulación de granulación por vía húmeda, formulación de compactación con rodillo o formulación de compresión directa de acuerdo con la reivindicación 9, donde cada X<sup>+</sup> en el compuesto de Fórmula (I) representa un catión de sodio (Na<sup>+</sup>).

20 12. Una forma farmacéutica unitaria, formulación de granulación por vía húmeda, formulación de compactación con rodillo o formulación de compresión directa de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto de Fórmula (I) presenta la forma de un hexahidrato.

13. Una forma farmacéutica unitaria, formulación de granulación por vía húmeda, formulación de compactación con rodillo o formulación de compresión directa de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto de Fórmula (I) presenta la forma de la Fórmula (II):



25 14. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:

- 30 a) mezclar el compuesto de Fórmula (I) y/o un hidrato de este con uno o más agentes efervescentes, uno o más rellenos y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más desintegrantes y/o uno o más excipientes diferentes;
- b) añadir entre un 10% y un 45% en peso de agua purificada y/o una solución de aglutinante a la mezcla en polvo de a) anterior y mezclar para formar gránulos más grandes, y opcionalmente hacer pasar la mezcla a través de un filtro para que se deshagan los aglomerados grandes; y
- 35 c) secar los gránulos agrandados producidos en el paso b) anterior hasta conseguir un LOD inferior a un 10%, para obtener gránulos secos.

40 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además moler los gránulos secos, para proporcionar gránulos molidos, y opcionalmente comprende además mezclar los gránulos molidos con un lubricante hasta que sean homogéneos y a continuación conformar la composición resultante para obtener comprimidos.

Figura 1

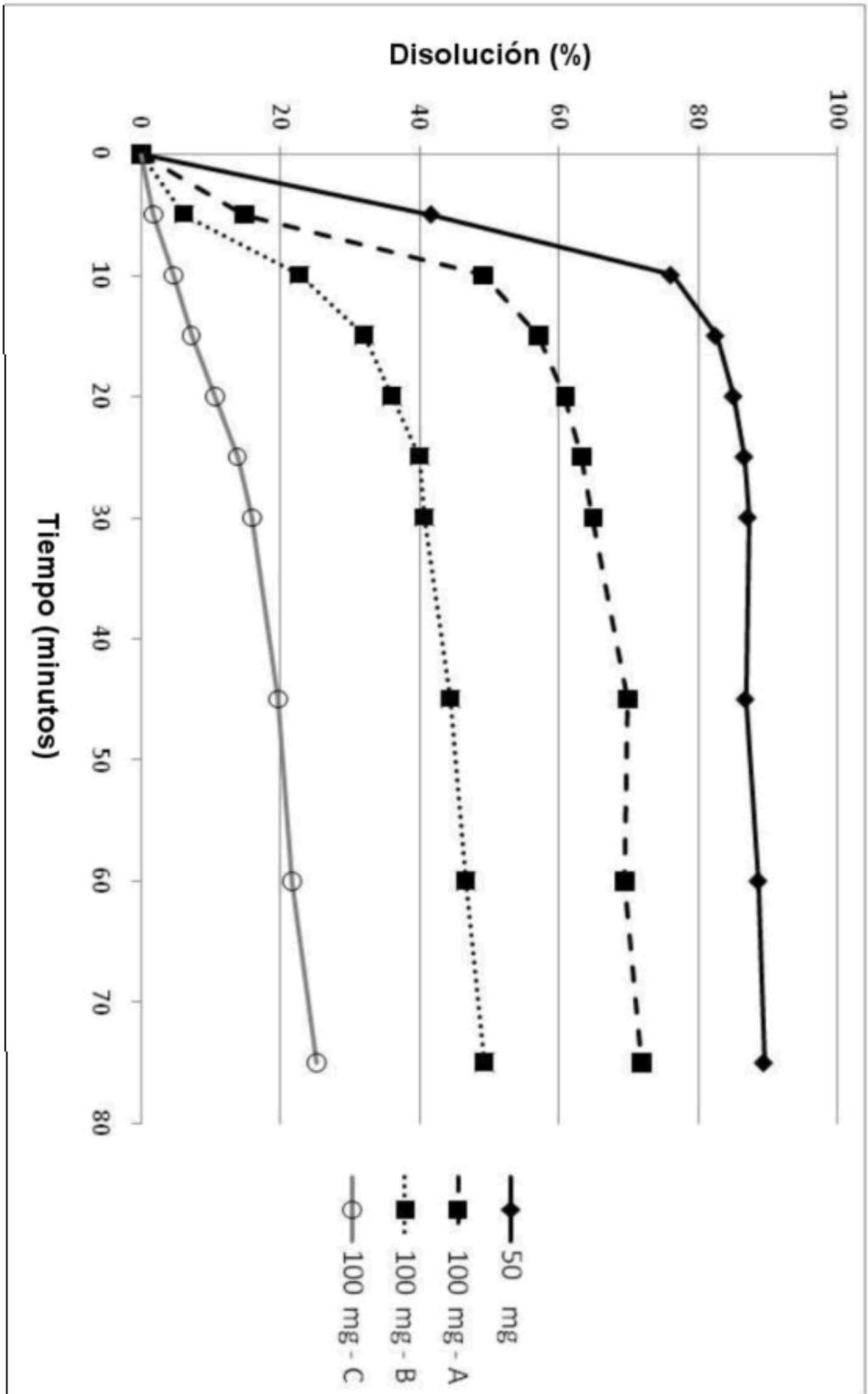


Figura 2

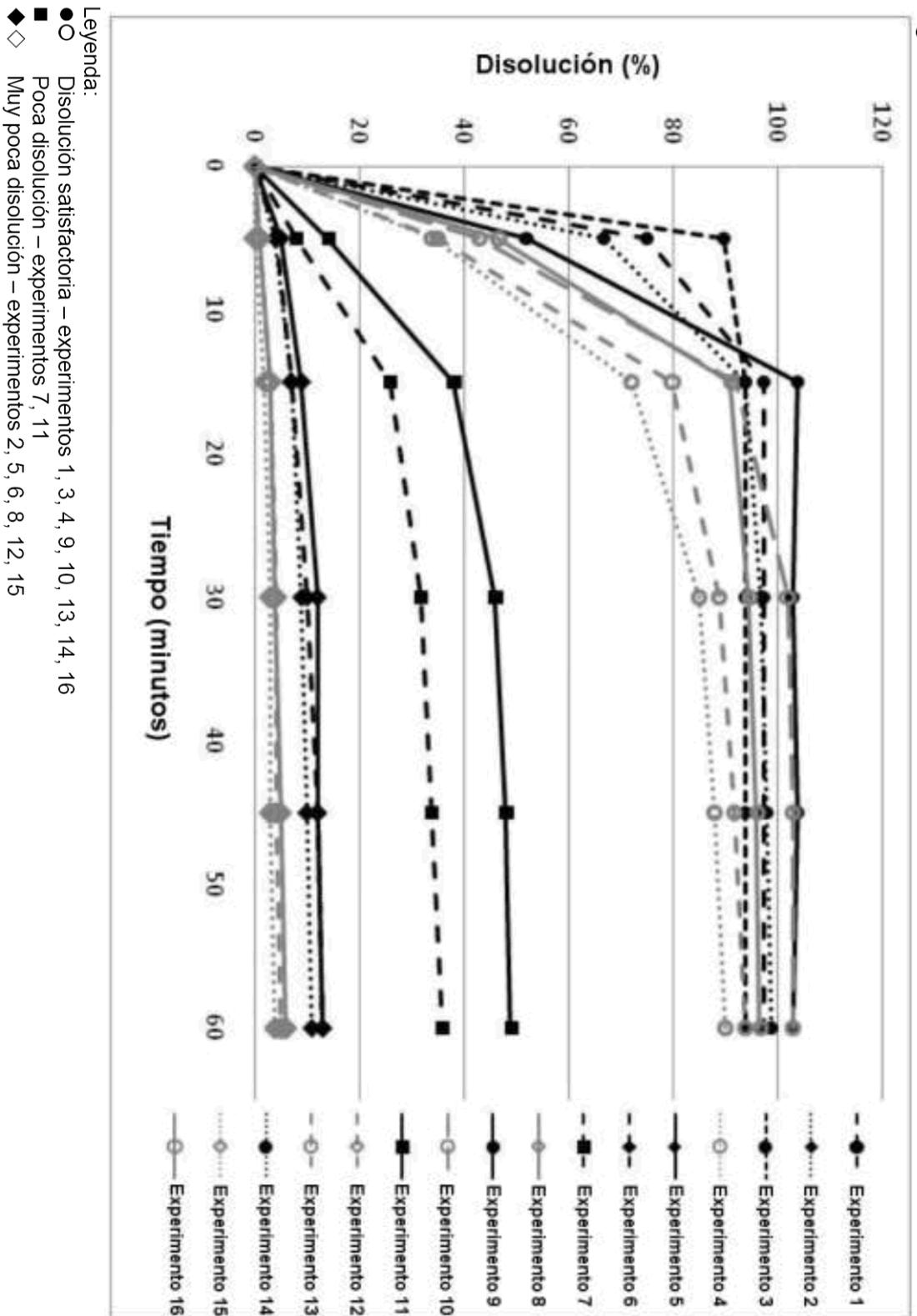
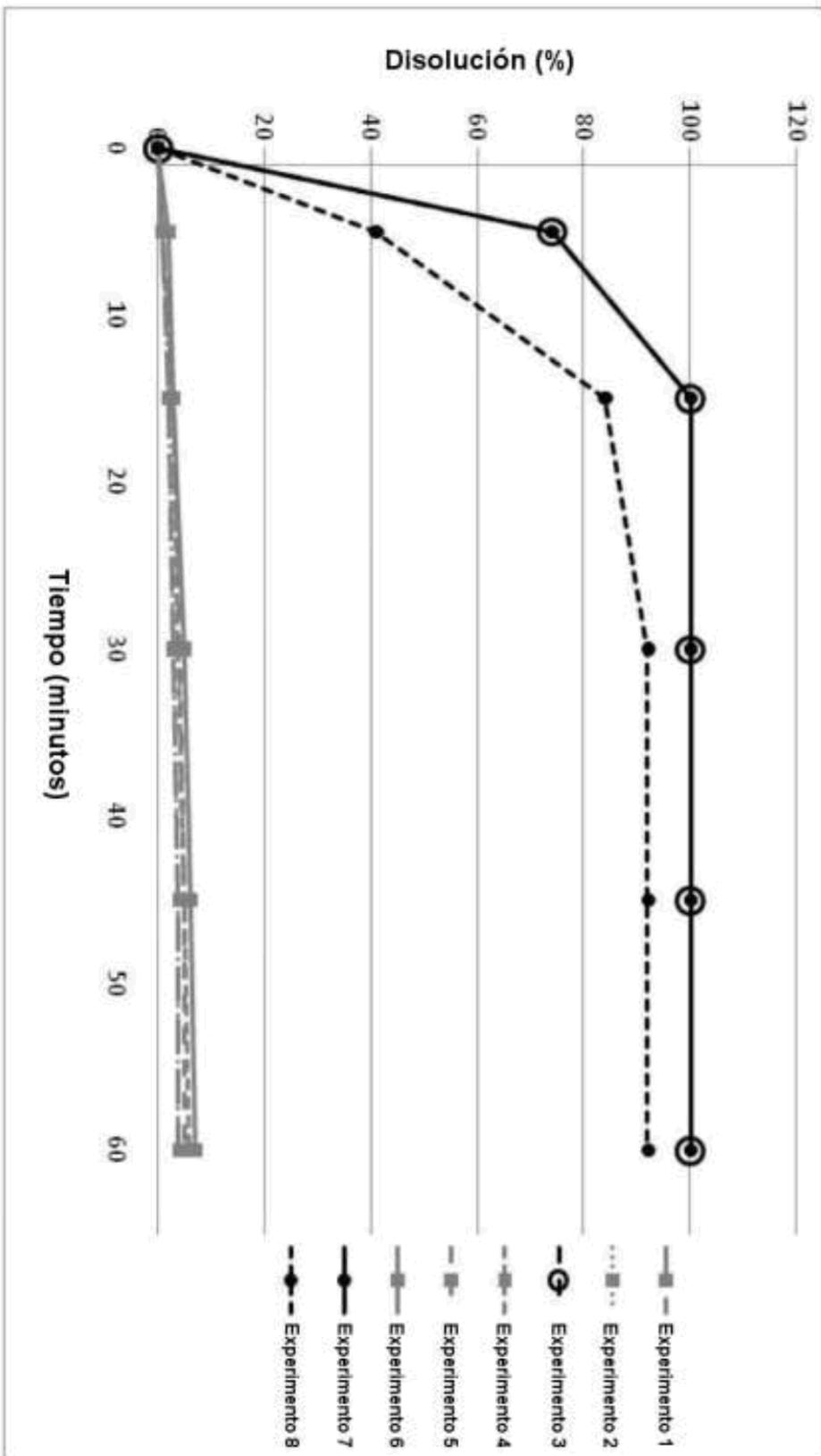
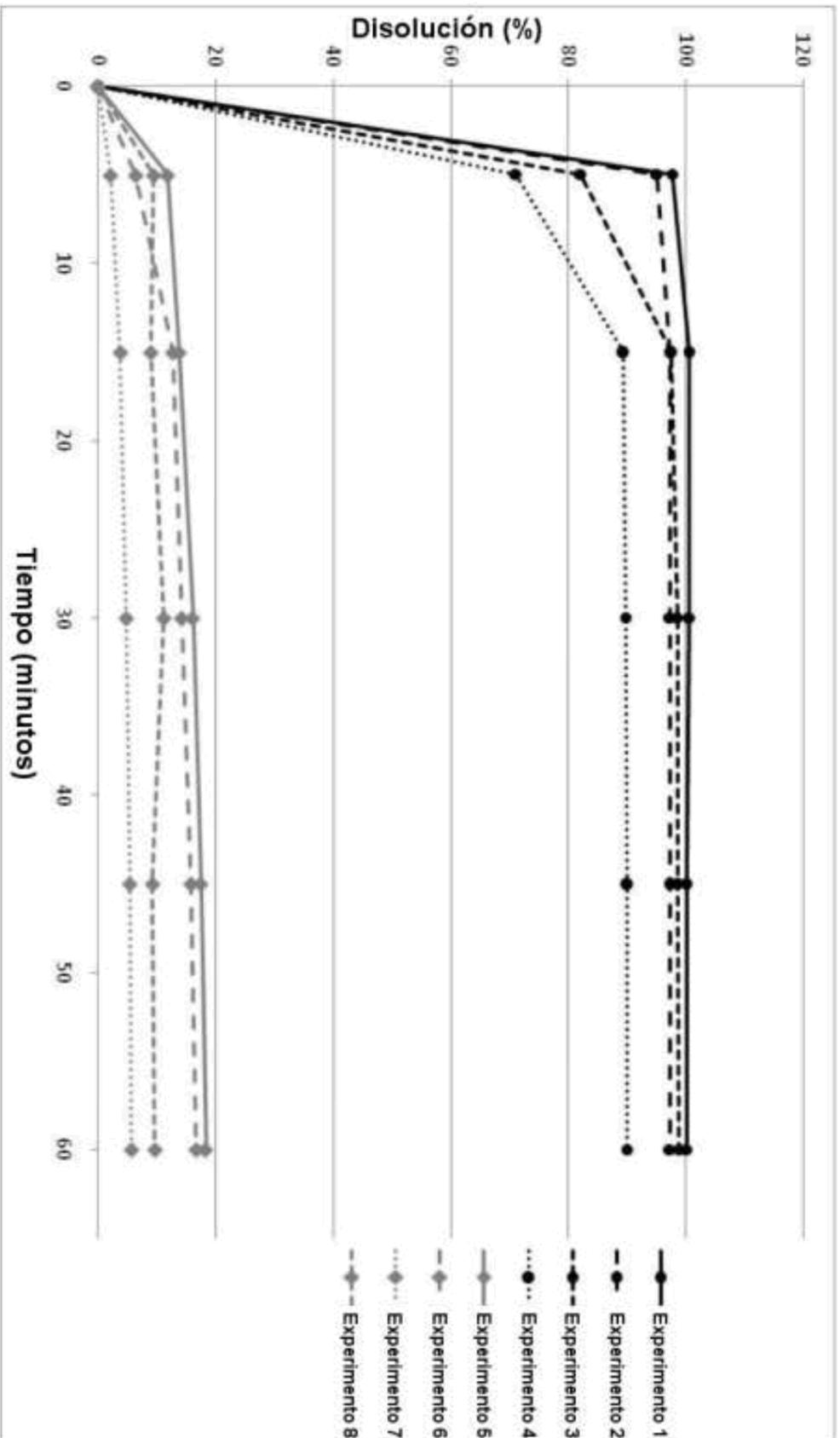


Figura 3



Legenda:  
 ●○ Disolución satisfactoria – experimentos 3,7,8  
 ■ Poca disolución – experimentos 1,2,4,5,6

Figura 4



Leyenda:  
 ● Disolución satisfactoria – experimentos 1, 2, 3, 4  
 ◆ Poca disolución – experimentos 5, 6, 7, 8

Figura 5

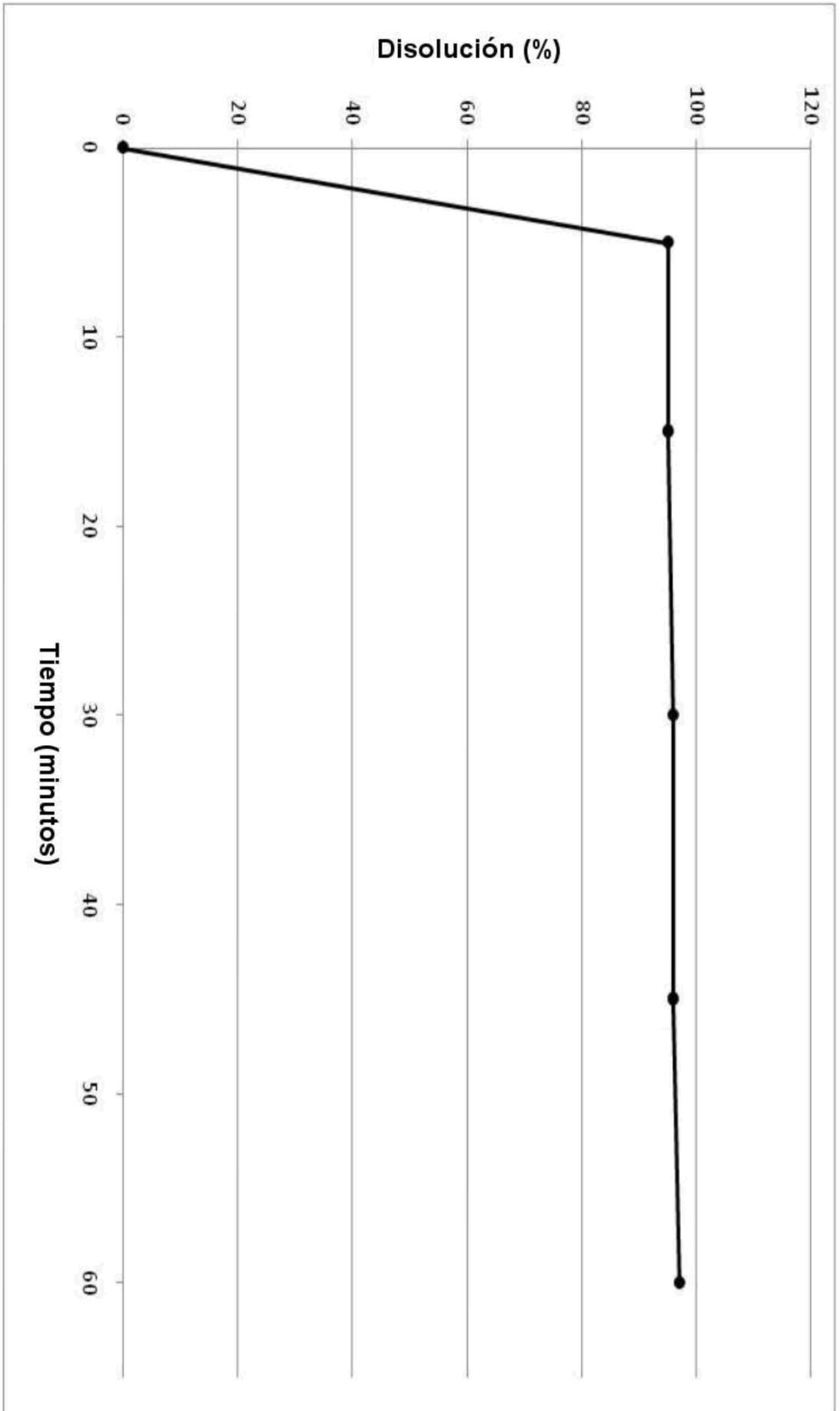


Figura 6

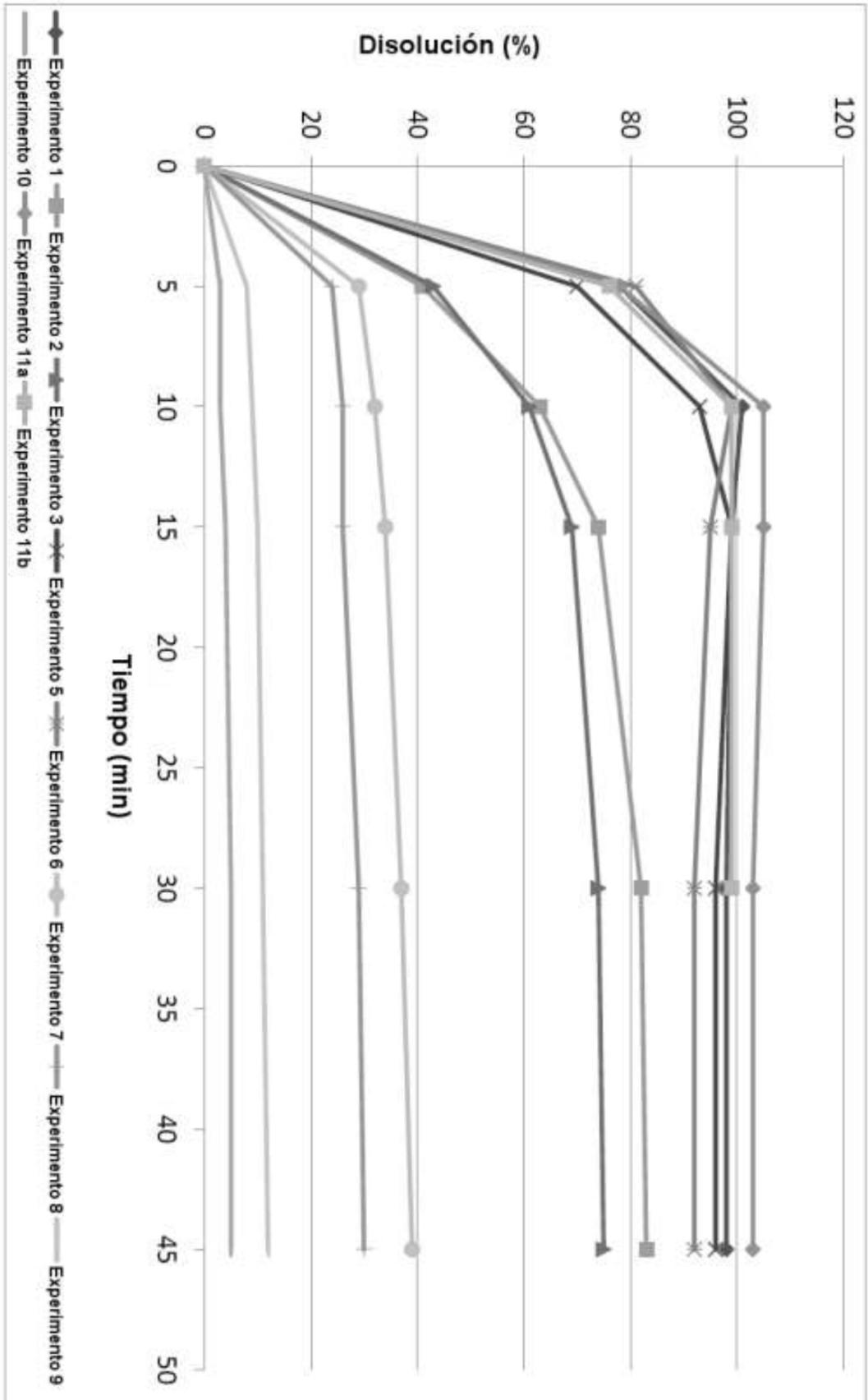


Figura 7

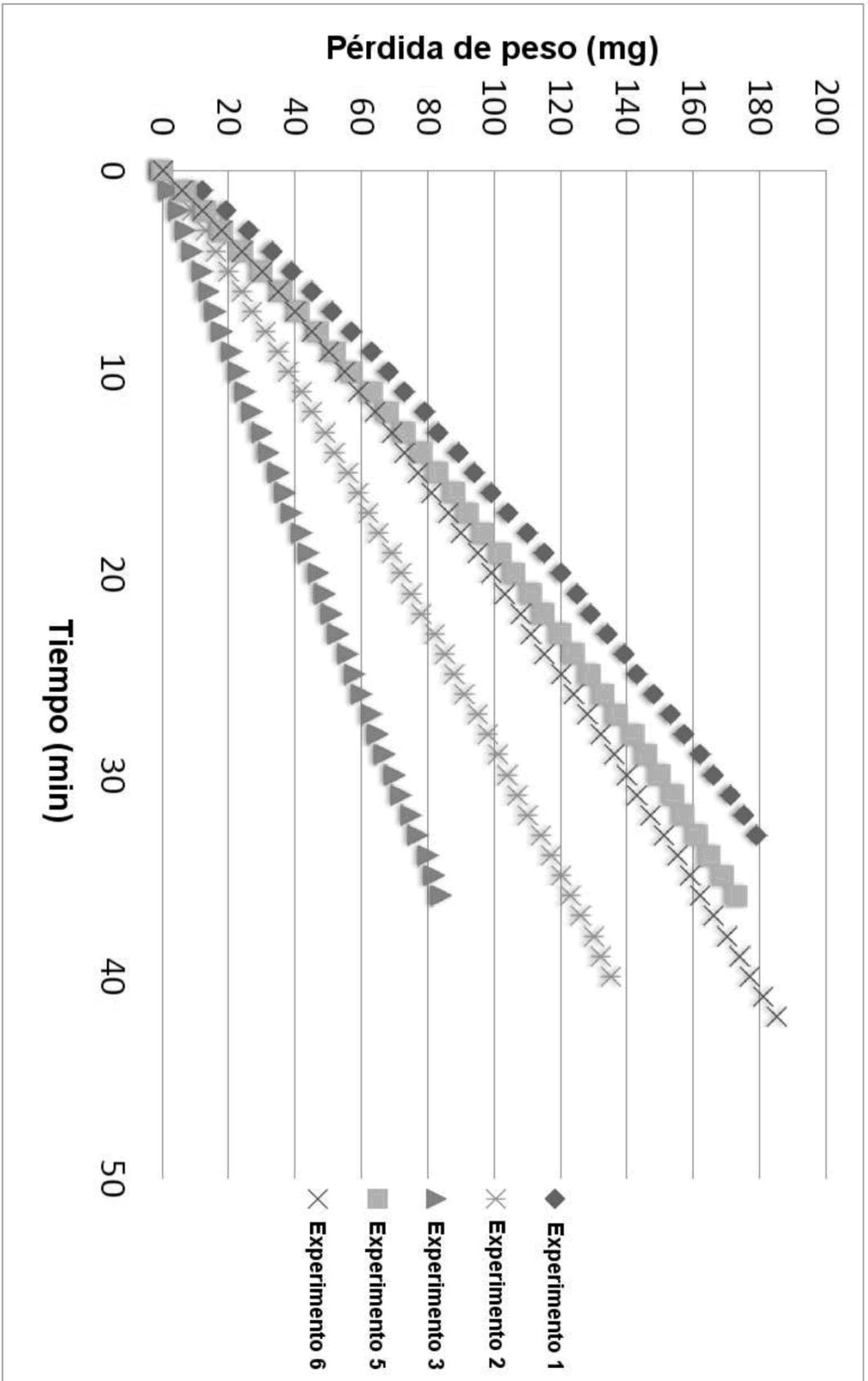


Figura 8

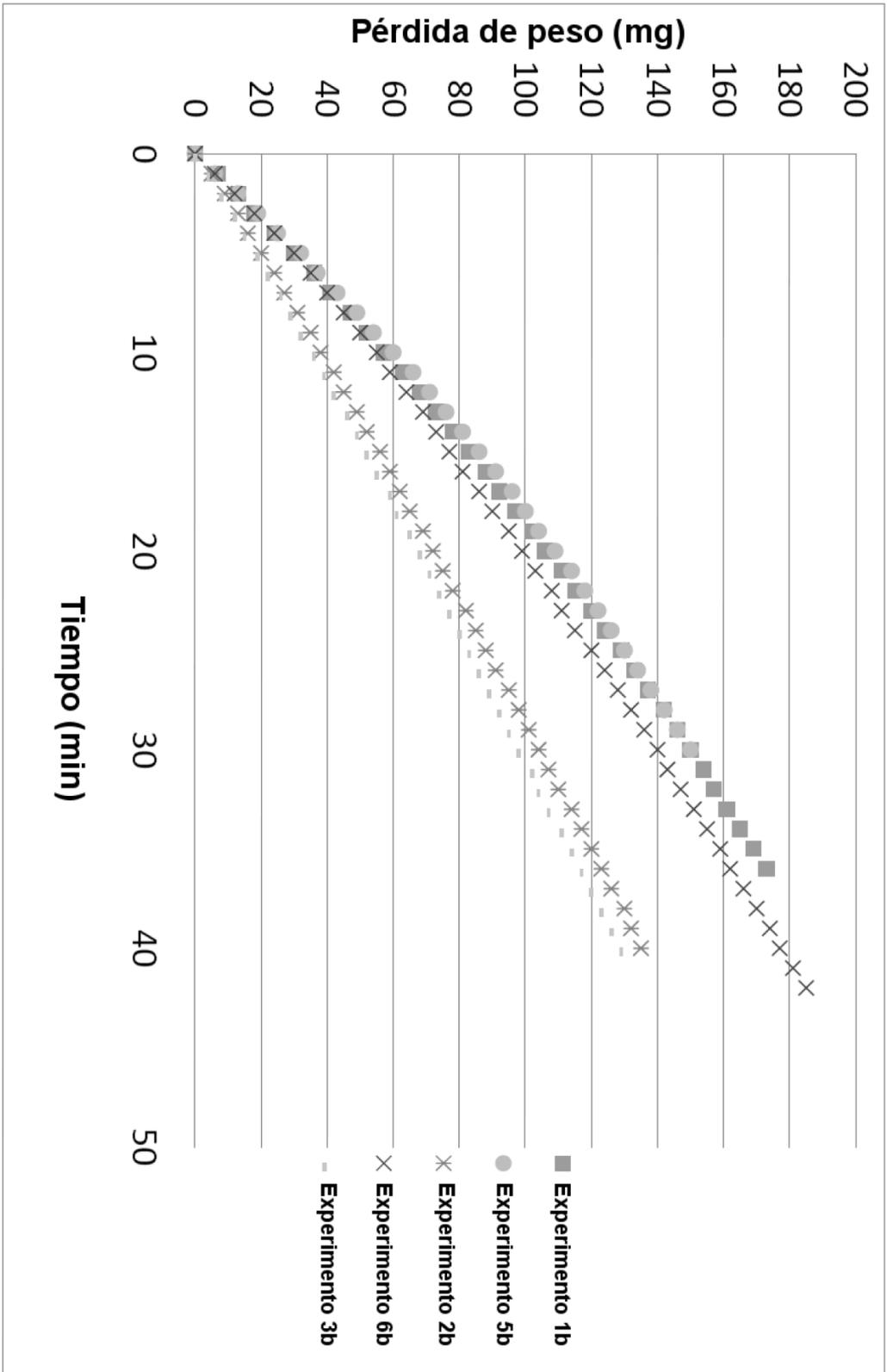


Figura 9

