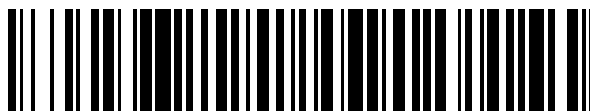


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 191**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014** **PCT/EP2014/057883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014** **WO14173805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014** **E 14721256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 2988733**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene macitentan cristalino**

30 Prioridad:

22.04.2013 EP 13164724

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

30.10.2019

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

STEFINOVIC, MARIJAN;

RANEBURGER, JOHANNES y

ENGLMEIER, LUDWIG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 729 191 T3

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

DESCRIPCIÓN

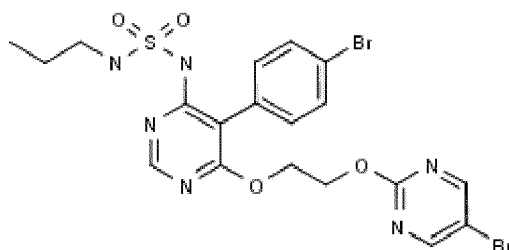
Composición farmacéutica que contiene macitentan cristalino

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, tal como una forma de dosificación sólida oral, que comprende base libre de macitentan cristalino y al menos un excipiente. En particular, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata que comprende forma I de base libre de macitentan cristalino, a un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, preferiblemente de la forma de dosificación sólida oral anteriormente mencionada, a dicha forma de dosificación sólida oral para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, y al uso de dicha forma I de base libre de macitentan cristalino para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que tiene una estabilidad aumentada.

15 **Antecedentes de la invención**

Macitentan, N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)etoxi]pirimidin-4-il]-N'-propilsulfamida, de fórmula I



(fórmula I)

es un antagonista de receptor de endotelina. Se menciona en la página 134 en el documento WO 02/53557 A1 y puede prepararse mediante una ligera modificación del método descrito, por ejemplo, 104.

Macitentan es un agente farmacéuticamente activo que puede usarse para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar y que está sometándose a prueba en ensayos clínicos para ese tratamiento.

La preparación de compuestos estrechamente relacionados se describe en el documento WO 02/53557 A1. En particular, el ejemplo 104 describe la preparación de N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)etoxi]pirimidin-4-il]-N'-etilsulfamida como precipitado.

El documento WO 2007/031933 A2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden macitentan. Macitentan tal como se obtiene a partir del documento WO 02/53557 se usa como material de partida para la producción de composiciones farmacéuticas (véase el documento WO 2007/031933 A2, página 1). Se preparan composiciones preferidas combinando macitentan con materiales intragranulares en una mezcladora de alta cizalladura, granulando, secando, moliendo, combinando el gránulo molido con materiales extragranulares excepto lubricante, añadiendo lubricante y combinando de nuevo, y comprimiendo la mezcla obtenida para dar comprimidos. El documento WO 2007/031933 A2 menciona que usando los materiales de partida y el procedimiento descritos para la fabricación, pueden producirse formulaciones estables.

En una nota referente a modificaciones de la solicitud de patente europea n.º 06809280.8 del 19 de febrero de 2009, se da a conocer que la preparación de formulaciones que contienen macitentan estables supone un desafío porque si faltan determinados componentes o se sustituyen por otros que un experto en la técnica pensaría que son equivalentes, la composición farmacéutica tendrá propiedades alteradas que harán que sea menos estable y/o inadecuada para determinados tipos de formulaciones (página 3 de la nota). Se presentan experimentos que se dice que muestran que sólo combinaciones particulares de excipientes son adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas estables en almacenamiento (se sometió a prueba la estabilidad química) con propiedades de disolución satisfactorias.

Bolli *et al.*, J. Med. Chem. 2012, 55, 7849-7861 describen la síntesis de macitentan y proceden a preparar base libre de macitentan cristalino mediante cristalización en metanol. Esta es la primera divulgación de base libre de macitentan cristalino, y se describe que la base libre de macitentan cristalino tiene un punto de fusión de 135°C-136°C.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la técnica anterior tienen inconvenientes en cuanto a que sólo pueden usarse excipientes particulares para la preparación de composiciones farmacéuticas estables en almacenamiento con propiedades de disolución todavía satisfactorias. Además, las composiciones farmacéuticas descritas en la técnica anterior aún no son ideales con respecto a la estabilidad en almacenamiento y/o las

propiedades de disolución.

Objetivo y resumen de la invención

5 Un objetivo de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprendiera macitentan y que mostrara estabilidad química mejorada tras el almacenamiento.

10 Un objetivo adicional de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprendiera macitentan que tuviera características en estado sólido definidas para el API, en particular que evitara la conversión no deseada a cualquier otra forma en estado sólido que tuviera lugar durante el procedimiento de formulación.

15 Aún un objetivo adicional de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprendiera una forma sólida de macitentan, forma sólida de macitentan que permitiera más flexibilidad con respecto a la elección de excipientes y por tanto permitiera evitar excipientes posiblemente alérgicos o excipientes que se toleren mal por pacientes individuales o grupos de pacientes.

20 Un objetivo adicional de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprendiera macitentan y que tuviera características de disgregación mejoradas, en particular tras un almacenamiento prolongado en condiciones que son típicas para países tropicales.

Un objetivo adicional de la presente invención era encontrar una composición farmacéutica que comprendiera macitentan y que fuera adecuada para su almacenamiento en un material de acondicionamiento con una alta tasa de transmisión de vapor de humedad.

25 Estos objetivos al igual que otros, que resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la presente invención, se logran mediante el objeto de las reivindicaciones independientes. Algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención se definen mediante el objeto de las reivindicaciones dependientes.

30 Sorprendentemente, se encontró que una composición farmacéutica, y en particular una forma de dosificación sólida oral, que comprende forma I de base libre de macitentan cumple los requisitos anteriormente mencionados.

35 Por tanto, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral, que comprende base libre de macitentan cristalino caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que muestra máximos de picos a valores de 2θ de $11,4\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$ y $25,4\pm 0,2$ cuando se usa una longitud de onda de radiación de $0,15419\text{ nm}$, y al menos un excipiente, en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4\text{ g m}^{-2}\text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1. El patrón de difracción en polvo de rayos X se determina a una temperatura de aproximadamente 22°C .

40 Una realización adicional de la presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica de la presente invención, que comprende

a) proporcionar forma I de base libre de macitentan;

45 b) mezclar la forma I de base libre de macitentan proporcionada en a) con al menos un excipiente;

c) preparar la composición farmacéutica a partir de la mezcla obtenida en b); y

50 d) acondicionar la composición farmacéutica en material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4\text{ g m}^{-2}\text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1, incluyendo opcionalmente además etapas de mezclado y procesamiento posteriores.

55 Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de forma I de base libre de macitentan para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que tiene una estabilidad química aumentada tras acondicionamiento en una película de polietileno y almacenamiento en la oscuridad a 40°C a una humedad relativa del 75% durante un periodo de 14 días, en comparación con una forma de dosificación sólida oral acondicionada y almacenada de manera idéntica que comprende, en lugar de forma I de base libre de macitentan, base libre de macitentan amorfo.

60 Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende forma I de base libre de macitentan, en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4\text{ g m}^{-2}\text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1.

65 Una realización adicional de la presente invención se refiere a forma I de base libre de macitentan para su uso en el

tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger.

Leyendas de figuras

Figura 1: patrón de XRPD de forma I polimórfica de base libre de macitentan analizada según el ejemplo de referencia 1. En el eje x, se muestra la posición [2θ] (cobre ($\text{CuK}\alpha$)) con valores explícitos de 10, 20 y 30. En el eje y se muestran las cuentas con valores explícitos de 0, 500 y 1000.

Definiciones

Cuando se usa el término “que comprende” en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Para los fines de la presente invención, se considera que el término “que consiste en” es una realización preferida del término “que comprende”. Si a continuación en el presente documento se define que un grupo comprende al menos un determinado número de realizaciones, debe entenderse que esto también da a conocer un grupo que opcionalmente consiste únicamente en esas realizaciones.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido al hacer referencia a un sustantivo en singular, por ejemplo, “un” o “una”, “el/la”, esto incluye un plural de ese sustantivo a menos que se mencione específicamente otra cosa.

El término “aproximadamente” en el contexto de la presente invención indica un intervalo de precisión que el experto en la técnica entenderá que todavía garantiza el efecto técnico de la característica en cuestión. El término indica normalmente una desviación con respecto al valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferiblemente $\pm 5\%$.

Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los términos usados de este modo son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento.

El término “forma de dosificación sólida oral” tal como se usa en el presente documento indica preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos) para administración oral que contienen, cada una, una única dosis de una o más sustancias activas.

En el contexto de la presente invención, el término “tasa de disolución” se refiere al porcentaje (% en peso) de macitentan en una forma de dosificación oral que se disuelve tras un número definido de minutos si se somete la forma de dosificación sólida oral que contiene macitentan a condiciones de disolución usando un aparato de USP 2 con una velocidad de agitador de 75 rpm y una temperatura de prueba de 37°C con un medio de disolución de 900 ml de una disolución de HCl 0,1 N que comprende el 1% en peso de laurilsulfato de sodio.

En el contexto de la presente invención, el término “forma I de base libre de macitentan” o “forma I polimórfica de base libre de macitentan” se refiere a base libre de macitentan cristalino caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que muestra máximos de picos a valores de 2θ de $11,4 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ y $25,4 \pm 0,2$, preferiblemente a valores de 2θ de $11,4 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $28,5 \pm 0,2$ y $31,2 \pm 0,2$ cuando se usa una radiación que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm. El patrón de difracción en polvo de rayos X se determina a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En el contexto de la presente invención, el término “estabilidad química” significa que la suma de todos los productos de degradación derivados de macitentan está por debajo del 2 por ciento, preferiblemente por debajo del 0,5% de la cantidad total de macitentan tras el almacenamiento en condiciones definidas. El análisis y la detección de productos de degradación se realizan mediante HPLC.

En el contexto de la presente invención, el término “estabilidad polimórfica” significa que la forma I de base libre de macitentan no se convierte en una forma cristalina distinta de la forma I de base libre de macitentan y no se convierte en una forma amorfa de base libre de macitentan, tal como se determina mediante XRPD.

La detección de otras formas polimórficas de macitentan o de macitentan amorfo puede realizarse mediante mediciones de XRPD.

En el contexto de la presente invención, el contenido relativo de base libre de macitentan amorfo se determina mediante XRPD. El grado de cristalinidad de una muestra dada puede determinarse sometiendo la muestra a XRD y comparando la muestra a una gama de mezclas de macitentan amorfo con cantidades conocidas de forma I de macitentan cristalino.

La clasificación de Köppen-Geiger es uno de los sistemas de clasificación climática más ampliamente usados. Combina temperaturas y precipitación anuales y mensuales promedio, y la estacionalidad de la precipitación en una

zona. Ejemplos de países que tienen una zona con un clima Af son Brasil, Indonesia, México, Puerto Rico, Zaire, por nombrar unos pocos. Ejemplos de países que tienen una zona con un clima Am son Brasil, Indonesia, México, Cuba, EE.UU., Zaire, India, China, Birmania, por nombrar unos pocos.

5 La distribución de tamaño de partícula puede describirse usando cuantiles, por ejemplo D5%, D10%, D50%, D90%, D95% y D98%. Tal como se usa en el presente documento, la "distribución de tamaño de partícula" significa la distribución de tamaño en volumen acumulativa de diámetros esféricos equivalentes tal como se determina mediante difracción de láser a una presión de dispersión de 1 bar en un equipo Sympatec Helos.

10 En el contexto de la presente invención "ligeramente higroscópico" significa que una sustancia sometida a prueba presenta un aumento de masa de como máximo el 2%, pero al menos el 0,2% cuando se somete a prueba mediante el ensayo de higroscopicidad y usando las condiciones ambientales según el punto 5.11. de la farmacopea europea 7.0.

15 En el contexto de la presente invención "no higroscópico" significa que una sustancia sometida a prueba presenta un aumento de masa de como máximo el 0,2% cuando se somete a prueba mediante el ensayo de higroscopicidad y usando las condiciones ambientales según el punto 5.11. de la farmacopea europea 7.0.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención descrita a continuación de manera ilustrativa puede ponerse en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no dados a conocer específicamente en el presente documento.

25 La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares y con referencia a determinados dibujos, pero la invención no se limita a las mismas sino tan sólo por las reivindicaciones. Los dibujos descritos sólo son esquemáticos y no limitativos. En los dibujos, el tamaño de algunos de los elementos puede exagerarse y no estar dibujado a escala por fines ilustrativos.

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que es una forma de dosificación sólida oral, en particular a un comprimido, que comprende forma I de base libre de macitentan, y al menos un excipiente; en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1.

35 La forma de dosificación sólida oral

La forma I de base libre de macitentan puede prepararse mediante procedimientos tal como se describe por Bolli *et al.*, J. Med. Chem. 2012, 55, 7849-7861. Además, cualquier otro método para la preparación de dicha forma I de base libre de macitentan cristalino está comprendida por la presente invención siempre que se obtenga dicha forma I de base libre de macitentan cristalino tal como se describió anteriormente.

40 La forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, de la presente invención contienen habitualmente hasta el 50% en peso de la forma I de base libre de macitentan basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el contenido respectivo es de desde el 5% hasta el 20%, tal como desde el 10% hasta el 20%.

45 La forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, de la presente invención muestran características inesperadas y ventajosas con respecto a su sensibilidad a la humedad, características que pueden observarse, por ejemplo, si se acondicionan las formas de dosificación orales en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad comparativamente alta de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, tal como se mide según la norma DIN 53122-1, y además si las formas de dosificación orales respectivamente acondicionadas se almacenan durante un determinado periodo de tiempo, preferiblemente durante al menos 2 semanas, más preferiblemente durante al menos 6 meses, incluso más preferiblemente durante al menos 12 meses.

50 Sorprendentemente, se encuentra que, tras tal acondicionamiento y almacenamiento, la estabilidad química y/o estabilidad polimórfica son significativamente superiores a las de las formas de dosificación orales preparadas a partir de base libre de macitentan amorfo, tal como se describe en el documento WO 2007/031933, cuando ambas formas de dosificación orales se acondicionan en el mismo material de acondicionamiento y se almacenan durante el mismo tiempo y en las mismas condiciones ambientales.

55 Además, se ha encontrado que, en la forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, de la invención la base libre de macitentan cristalino tiene una distribución más homogénea que la base libre de macitentan amorfo en las formas de dosificación orales descritas en el documento WO 2007/031933, en las que se observa una tendencia a la aglomeración de las partículas de fármaco amorfas, por ejemplo ya durante el procedimiento de formulación.

- Para una homogeneidad óptima de la distribución de partículas de fármaco en la forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, la forma I de base libre de macitentan se proporciona como una composición de cristales de forma I de base libre de macitentan con un tamaño de partícula definido. Por tanto, en una realización, la
- 5 composición de cristales de forma I de base libre de macitentan que va a usarse para la preparación de la forma de dosificación sólida oral, y en particular el comprimido, de la presente invención tiene una distribución de tamaño de partícula que tiene un D98% de como máximo 680 μm y un D5% de al menos 0,5 μm , opcionalmente que también tiene un D50% de desde 3 μm hasta 250 μm , en particular de desde 15 μm hasta 150 μm . Una distribución de tamaño de partícula preferida corresponde a: D98%: 650-680 μm ; D50%: 230-250 μm ; y D5%: 40-60 μm . Otra
- 10 distribución de tamaño de partícula preferida corresponde a: D98%: 370-390 μm ; D50%: 100-120 μm ; D5%: 5-15 μm . Otra distribución de tamaño de partícula preferida corresponde a: D98%: 100-125 μm ; D50%: 15-25 μm ; y D5%: 1-3 μm . Otra distribución de tamaño de partícula preferida corresponde a: D98%: 50-70 μm ; D50%: 3-7 μm ; y D5%: 0,5-2.
- 15 Estas distribuciones de tamaño de partícula obtienen un equilibrio beneficioso entre la capacidad de procesamiento durante la formulación (los cristales que son demasiado pequeños pueden adherirse al émbolo en una máquina de fabricación de comprimidos) por un lado, y la tasa de disolución por el otro (si los cristales son demasiado grandes esto puede comprometer gradualmente la biodisponibilidad de macitentan).
- 20 Según la presente invención, la forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, contienen como máximo el 20% en peso, preferiblemente como máximo el 15% en peso, más preferiblemente como máximo el 10% en peso, más preferiblemente como máximo el 5% en peso, más preferiblemente como máximo el 2% en peso de base libre de macitentan amorfo. Lo más preferiblemente no contienen cantidades detectables de base libre de macitentan amorfo.
- 25 La forma de dosificación sólida oral, y preferiblemente el comprimido, de la presente invención comprenden al menos un excipiente. Generalmente, no hay ninguna restricción específica referente a la naturaleza química de estos excipientes siempre que el excipiente o la mezcla de excipientes comprendidos en la forma de dosificación sólida oral sea(n) farmacéuticamente aceptable(s). Un excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente que
- 30 es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones compatibles con la actividad eficaz de la forma I de base libre de macitentan cristalino de modo que cualquier efecto secundario atribuible al excipiente no invalida los efectos beneficiosos de la forma I de base libre de macitentan cristalino. Por tanto, según la presente invención, los excipientes son, por ejemplo, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, cargas, plastificantes, tensioactivos y agentes humectantes, agentes de formación de película y materiales de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes tales como ejemplo pigmentos. También pueden usarse otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas.
- 35 Los disgregantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, crospovidona (povidona reticulada, un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona), ácido algínico, celulosa microcristalina (tal como pulpa de madera refinada derivada de alfa-celulosa), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polacrilina de potasio, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón parcialmente hidrolizado, carboximetilo-almidón de sodio y almidón.
- 40 Los aglutinantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), celulosa microcristalina, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poliacrilatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y almidón pregelatinizado.
- 45 Los lubricantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, estearato de cinc y polietilenglicol.
- 50 Las cargas adecuadas según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a fosfato de calcio dibásico, caolín, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina con silicato, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, trisilicato de magnesio, lactosa tal como ejemplo la forma anhidra o la forma de hidrato tal como la forma de monohidrato, azúcares tales como dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina, alcoholes de azúcar tales como manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de
- 55 sodio y almidón. Se prefieren cargas que son ligeramente higroscópicas o no higroscópicas, prefiriéndose particularmente las cargas no higroscópicas, en particular cuando la forma de dosificación va a usarse para países tropicales.
- 60 Los tensioactivos y agentes humectantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a heptadecaetilen-oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen-sorbitol, estearato de polioxietileno, monolaurato de polioxietilen-sorbitano, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbatos,
- 65

por ejemplo polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80, monopalmitato de sorbitano, sales de sodio de sulfatos de alcohol graso tales como laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, sales de sodio de sulfosuccinatos tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes tales como monoestearato de glicerina, ésteres parciales de ácidos grasos con sorbitanos tales como monolaurato de sorbitano, ésteres parciales de ácidos grasos con polihidroxietilen-sorbitanos tales como monolaurato, monoestearato o monooleato de polietilenglicol-sorbitano, éteres de alcoholes grasos con polihidroxietileno, ésteres de ácidos grasos con polihidroxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®) y triglicéridos etoxilados.

Los agentes de formación de película y materiales de recubrimiento adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, laca, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo tales como Kollidon® VA64 BASF, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, copolímeros de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres de ácido metacrílico neutros, polímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, copolímeros de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, y copolímeros de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico.

Los plastificantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a polietilenglicol, ftalato de dietilo y glicerol. Se da preferencia a polietilenglicol.

Los agentes colorantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a pigmentos, pigmentos inorgánicos, FD&C rojo n.º 3, FD&C rojo n.º 20, FD&C amarillo n.º 6, FD&C azul n.º 2, D&C verde n.º 5, D&C naranja n.º 5, D&C rojo n.º 8, caramelo, rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico y dióxido de titanio.

Los excipientes adicionales habitualmente usados adecuados que pueden usarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan, a agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico; agentes alcalinizantes tales como disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina; adsorbentes tales como celulosa en polvo y carbón activado; estabilizantes y antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato sódico de formaldehído y metabisulfito de sodio; materiales de unión tales como polímeros en bloque, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno; agentes tamponantes tales como metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro e hidratos de citrato de sodio; agentes encapsulantes tales como gelatina, almidón y derivados de celulosa; aromatizantes, agentes de enmascaramiento y aromas tales como aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina; humectantes tales como glicerol, propilenglicol y sorbitol; edulcorantes tales como aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa; antiadherentes tales como estearato de magnesio y talco; excipientes de compresión directa tales como fosfato de calcio dibásico, lactosa y celulosa microcristalina; agentes de pulido de comprimidos tales como cera de carnauba y cera blanca.

El experto apreciará que, dependiendo del contexto de formulación y la concentración, un excipiente particular puede cumplir funciones diversas y algunas veces incluso diferentes. Por ejemplo, la celulosa microcristalina es una celulosa hidrolizada particular, que puede usarse como carga, aglutinante y/o material disgregante en la producción de comprimidos, dependiendo del contexto de formulación y la concentración. Se hace referencia a la bibliografía sobre excipientes farmacéuticos y formulación farmacéutica, tal como Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013, Bauer, Frömming y Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 9. Auflage (2012) o, centrándose particularmente en la producción de comprimidos, Augsburger y Stephen, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, tercera edición, volumen 2, Informa Healthcare (2008). Por tanto, el experto apreciará que términos tales como "disgregante", "aglutinante", "lubricante", "carga", "plastificante", "tensioactivo", "agente humectante", "agente de formación de película", "material de recubrimiento", "edulcorante", "agente aromatizante" y "agente colorante" son definiciones principalmente funcionales y que la caracterización estructural proporcionada anteriormente se facilita para permitir más fácilmente la identificación de excipientes adecuados.

La forma de dosificación sólida oral de la presente invención es preferiblemente una forma de dosificación comprimida o no comprimida. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención es un gránulo, una cápsula, por ejemplo una cápsula rellena de gránulos, un sobre, un aglomerado, una gragea, una pastilla para chupar, un trocisco, una pastilla, o un comprimido, tal como un comprimido sin recubrir, un comprimido recubierto, un comprimido efervescente, un comprimido soluble, un comprimido dispersable, un comprimido orodispersable, un comprimido para su uso en la boca, un comprimido masticable o un producto extruido. Preferiblemente, la dimensión más larga de un comprimido ovalado o de una cápsula es como máximo de 25 mm; como debe ser para un comprimido redondo, un diámetro preferido es como máximo de 13 mm.

Comprimido

Según una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación sólida oral es una forma de dosificación comprimida. Más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral es un comprimido. Pueden prepararse comprimidos comprimiendo volúmenes uniformes de partículas o agregados de partículas, preferiblemente producidos mediante métodos de granulación. En la fabricación de tales comprimidos, se toman medidas para garantizar que presentan una resistencia mecánica adecuada para evitar que se desmenuen o se rompan durante la manipulación o el procesamiento posterior. El procedimiento de proporcionar comprimidos lo conoce bien el experto.

Según esta realización, el comprimido de la presente invención comprende preferiblemente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en cargas, disgregantes, lubricantes y tensioactivos. Más preferiblemente, el comprimido de la presente invención comprende al menos una carga y al menos un disgregante y al menos un lubricante y al menos un tensioactivo. Incluso más preferiblemente, el comprimido comprende al menos una carga, preferiblemente lactosa o monohidrato de lactosa, en una cantidad de desde el 10% hasta el 90%, preferiblemente desde el 30% hasta el 80%, más preferiblemente desde el 50% hasta el 75%, al menos un disgregante, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad de desde el 2% hasta el 10%, preferiblemente desde el 4% hasta el 8% en peso, al menos un aglutinante, preferiblemente polivinilpirrolidona, en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 8%, preferiblemente desde el 1% hasta el 5% en peso, al menos un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, en una cantidad de desde 0,1 hasta 1,0, preferiblemente desde el 0,2 hasta el 0,8% en peso, y al menos un tensioactivo, preferiblemente monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano, en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 0,5%, preferiblemente desde el 0,15% hasta el 0,3% en peso, en cada caso con respecto al peso total del comprimido.

El comprimido de la presente invención contiene habitualmente hasta el 50% en peso de la forma I de base libre de macitentan basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, el contenido respectivo es de desde el 5% hasta el 20%, tal como desde el 10% hasta el 20%.

Una tasa de disolución preferida del comprimido según esta realización de la presente invención es de al menos el 50% en 15 min. Preferiblemente, la tasa de disolución es de al menos el 90% en 50 min, más preferiblemente al menos el 50% en 15 min y al menos el 90% en 50 min, y en particular al menos el 80% en 15 min y al menos el 90% en 40 min.

Según una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un comprimido que comprende forma I de base libre de macitentan en una cantidad de desde el 2% hasta el 10% en peso, lactosa en una cantidad de desde el 50% hasta el 75% en peso, polivinilpirrolidona en una cantidad de desde el 2% hasta el 5% en peso, celulosa microcristalina en una cantidad de desde el 4% hasta el 8% en peso, glicolato sódico de almidón en una cantidad de desde el 1% hasta el 3% en peso, estearato de magnesio en una cantidad de desde el 0,2 hasta el 0,8% en peso, en cada caso con respecto al peso total del comprimido.

En cuanto a esta realización especialmente preferida de la presente invención, se encontró que la estabilidad química de macitentan en dicho comprimido es significativamente superior tras 30 días almacenamiento a 40°C / 75% de HR que en comprimidos equivalentes en los que se usó base libre de macitentan amorfo en lugar de forma I de base libre de macitentan.

Método para la preparación de la forma de dosificación sólida oral

Generalmente, no hay ninguna restricción específica con respecto al método para la preparación de la forma de dosificación sólida oral según la presente invención siempre que se obtenga la forma de dosificación oral.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, preferiblemente el comprimido tal como se comentó anteriormente, comprendiendo dicho método

a) proporcionar forma I de base libre de macitentan;

b) mezclar la forma I de base libre de macitentan proporcionada en a) con al menos un excipiente;

c) preparar la forma de dosificación sólida oral basándose en la mezcla obtenida en b).

El experto apreciará que la etapa c) puede comprender además etapas de mezclado y procesamiento para llegar a la forma de dosificación sólida oral deseada, por ejemplo, el comprimido, de la invención.

Con respecto a posibles excipientes, se hace referencia a los excipientes descritos anteriormente. Lo más preferiblemente, la forma I de base libre de macitentan y el al menos un excipiente se emplean en cantidades que permiten obtener la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, tal como se describió anteriormente.

Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas orales, por ejemplo, el comprimido, se preparan mediante granulación, método según el cual la forma I de base libre de macitentan proporcionada en a) y al menos un excipiente se granulan para obtener un granulado, opcionalmente seguido por combinación del granulado obtenido con al menos un excipiente adicional. El granulado, u opcionalmente el granulado combinado, puede recubrirse opcionalmente con al menos un excipiente adicional.

La granulación de la forma I de base libre de macitentan proporcionada en a) y el al menos un excipiente se lleva a cabo preferiblemente como un procedimiento de granulación en húmedo. Según tal procedimiento de granulación en húmedo, la forma I de base libre de macitentan proporcionada en a) y el al menos un excipiente se mezclan preferiblemente con un líquido de granulación adecuado, preferiblemente agua, y se granulan. Antes del mezclado, el agua puede mezclarse con al menos un excipiente; en este caso, se prefiere mezclar al menos uno de los tensioactivos con el agua, si acaso se emplea un tensioactivo de este tipo. Pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como cargas, disgregantes y tensioactivos, durante la etapa de granulación.

La granulación puede realizarse según cualquier método concebible. Por ejemplo, en el caso en el que la forma de dosificación oral va a prepararse en números a gran escala, puede emplearse una mezcladora de alta cizalladura. Después puede hacerse pasar la masa húmeda obtenida a través de un tamiz tal como un tamiz oscilante con, por ejemplo, un tamaño de malla de 1-4 mm. En el caso en el que la forma de dosificación oral va a prepararse en números a escala pequeña, el mezclado puede realizarse manualmente tal como con un mortero y una mano de mortero, y la granulación puede realizarse usando un tamiz de tamaño adecuado tal como un tamiz recomendado, por ejemplo, un tamaño de malla de 1-4 mm. Preferiblemente los granulados obtenidos se secan de manera adecuada, tal como en una secadora de lecho fluidizado, secadora de bandejas, a temperaturas preferidas en el intervalo de desde 50 hasta 120°C, preferiblemente desde 50 hasta 70°C hasta que el contenido en humedad residual de la forma de dosificación sólida oral es preferiblemente como máximo del 3% en peso, más preferiblemente como máximo el 2% en peso, más preferiblemente como máximo el 1% en peso. Opcionalmente tras el secado pueden volver a tamizarse los gránulos secados.

Tras el procedimiento de granulación, los granulados secados preferiblemente pueden molerse y opcionalmente combinarse con al menos un excipiente adicional, preferiblemente con un disgregante, más preferiblemente glicolato sódico de almidón, antes de añadir un lubricante, tal como estearato de magnesio, y se usa la mezcla resultante en una etapa de combinación adicional. Puede emplearse cualquier dispositivo concebible para tal procedimiento de combinación. Un dispositivo adecuado es, por ejemplo, una mezcladora de tambor, y tiempos típicos de mezclado en tambor están dentro de un intervalo de desde 5 hasta 10 minutos.

Después los granulados preferiblemente secados, opcionalmente combinados con al menos un excipiente, se compactan opcionalmente, por ejemplo se comprimen, para dar al granulado opcionalmente combinado una forma deseada, tal como la forma de una pastilla, un aglomerado, o preferiblemente un comprimido.

Por tanto, la presente invención se refiere al método anterior, en el que en c), la forma de dosificación sólida oral basada en la mezcla obtenida en b) se prepara mediante

c1) granular, preferiblemente granular en húmedo, la mezcla obtenida en b), en el que, como líquido de granulación, se emplea agua que comprende opcionalmente al menos un excipiente;

c2) combinar el granulado obtenido en c1) con al menos un excipiente;

c3) opcionalmente comprimir el granulado opcionalmente combinado.

Posteriormente, el granulado opcionalmente combinado y/o opcionalmente compactado, preferiblemente comprimido, puede recubrirse de manera adecuada tal como recubrirse con película con al menos un excipiente. Este al menos un excipiente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agentes de formación de película, plastificantes y agentes colorantes. Anteriormente se describieron agentes de formación de película, plastificantes y agentes colorantes adecuados. Por tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento tal como se describió anteriormente, que comprende adicionalmente

d) recubrir el granulado compactado, preferiblemente comprimido, con al menos un excipiente.

La forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención que comprende la forma I de base libre de macitentan se usa preferiblemente en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

Tal como se comentó anteriormente, la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención, en comparación con la forma de dosificación conocida que comprende la base libre de macitentan amorfo, se caracteriza por una sensibilidad menor a la humedad. Por tanto, tiene mejores propiedades cuando se almacena en un entorno húmedo durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con formas de dosificación sólidas, por ejemplo comprimidos, que contienen base libre de macitentan amorfo. Por tanto, la forma de

dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención es particularmente útil si va a emplearse en un país que tiene un clima tropical. En este caso no es necesario acondicionar la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la invención en blísteres de aluminio. Por tanto, esta característica ventajosa de la forma de dosificación oral, por ejemplo, el comprimido, según la presente invención permite el uso de material de acondicionamiento conveniente. Los materiales de acondicionamiento preferidos tienen una tasa de transmisión vapor de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, tal como se mide según la norma DIN 53122-1. Algunos materiales de acondicionamiento preferidos son polietileno, polipropileno, poli(tereftalato de etileno), poliestireno, poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno). Otros materiales de acondicionamiento preferidos son lámina de polipropileno y lámina de poli(cloruro de vinilo).

Por tanto, la presente invención también se refiere a la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo, el comprimido, de la presente invención para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, en la que la forma de dosificación oral, por ejemplo, el comprimido, va a administrarse a pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger. Además la presente invención se refiere a la forma de dosificación sólida oral, por ejemplo el comprimido, de la presente invención para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, en la que la forma de dosificación oral, por ejemplo el comprimido, va a administrarse a pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger, y en la que la forma de dosificación oral está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, tal como se mide según la norma DIN 53122-1

La presente invención también se refiere a forma I de base libre de macitentan para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, en la que la forma de dosificación oral, por ejemplo el comprimido, va a administrarse a pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger. La presente invención también se refiere a forma I de base libre de macitentan para la preparación de una forma de dosificación, forma de dosificación que está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, preferiblemente de al menos $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, más preferiblemente de al menos $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$, tal como se mide según la norma DIN 53122-1. Formas de dosificación preferidas en esta realización son formas de dosificación sólidas orales, por ejemplo, comprimidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de forma I de base libre de macitentan para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, por ejemplo un comprimido, que tiene estabilidad química aumentada tras acondicionamiento en una película de polipropileno y almacenamiento en la oscuridad a 40°C a una humedad relativa del 75% durante un periodo de al menos 14 días, en comparación con una forma de dosificación sólida oral acondicionada y almacenada de manera idéntica que comprende, en lugar de forma I de base libre de macitentan, base libre de macitentan amorfo.

Composición farmacéutica

La ventaja anteriormente descrita de la forma I de base libre de macitentan con respecto a una sensibilidad mejorada, es decir inferior, a la humedad en comparación con macitentan amorfo no se limita a las formas de dosificación sólidas orales anteriormente descritas.

Por tanto, la presente invención también se refiere de manera general a una composición farmacéutica que comprende forma I de base libre de macitentan cristalino, en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1, estando dicho material de acondicionamiento preferiblemente compuesto por polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilideno) y/o poli(cloruro de vinilo), por ejemplo material de acondicionamiento compuesto por una combinación de poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno) (PVC/PVDC), prefiriéndose polipropileno y poli(cloruro de vinilo).

Aunque se ha descrito la presente invención con respecto a algunas realizaciones preferidas, esto no limita de ninguna manera el alcance de la invención. El experto en la técnica es claramente consciente de realizaciones y variaciones adicionales de las realizaciones anteriormente descritas que todavía están dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Métodos analíticos

Difracción en polvo de rayos X

Se llevó a cabo análisis mediante XRPD en un dispositivo Siemens D5000, explorando las muestras entre 3 y $30^\circ 2\theta$.

theta o entre 3 y 50 °2-theta. Se cargó la muestra en un difractor Siemens D5000 funcionando en modo de reflexión y se analizó, usando las siguientes condiciones experimentales.

- 5 Origen de datos sin procesar, Siemens-binary V2 (.RAW)
Posición inicial [°2Th.] 3,0000
Posición final [°2Th.] 30 ó 50
- 10 Tamaño de etapa [°2Th.] 0,0200
Tiempo de etapa de exploración [s] 1
Tipo de exploración, Continua
- 15 Desviación [°2Th.] 0,0000
Tipo de hendidura de divergencia, Fija
- 20 Tamaño de hendidura de divergencia [°] 2,0000
Longitud de muestra [mm] varias
Tamaño de hendidura de recepción [mm] 0,2000
- 25 Temperatura de medición [°C] 20,00
Material de ánodo, Cu
- 30 K-Alfa1/2 [A] 1,5419
Razón de K-A2 / K-A1, 0,50000 (nominal)
Ajustes de generador, 40 mA, 40 kV
- 35 Tipo de difractor, d5000
Número de difractor, 0
- 40 Radio de goniómetro [mm] 217,50
Monocromador de haz incidente, No
Monocromador de haz difractado (grafito)
- 45 Centrifugación, No (a menos que se indique lo contrario)
b) Sorción dinámica de vapor (DVS)
- 50 Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en una bandeja de balanza de sorción de vapor con malla y se cargaron en una balanza de sorción dinámica de vapor DVS-1 de Surface Measurement Systems.

Se sometió la muestra a un perfil en rampa de desde el 0 hasta el 90% de humedad relativa (HR) a incrementos del 10%, manteniendo la muestra a cada etapa hasta que se había alcanzado un peso estable (etapa completada al 99,5%). Tras completarse el ciclo de sorción, se secó la muestra usando el mismo procedimiento, disminuyendo totalmente hasta el 0% de HR. Se representó gráficamente el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, permitiendo determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.
- 55
- 60 c) Pruebas de disolución
La detección de macitentan disuelto en experimentos de disolución es tal como se describe en las páginas 32-34 del documento WO 2007/031933 A2. Se usan los mismos parámetros de HPLC tal como se describen en la parte superior de la página 33, se usa el mismo protocolo tal como se describe comenzando en la línea 4 en la página 33 y terminando en la parte inferior de la página 34.
- 65 Ejemplo de referencia: caracterización de forma I de base libre de macitentan

a) Caracterización de polimorfo I

Se preparó base libre de macitentan cristalino de forma polimórfica I según Bolli *et al.*, J. Med. Chem. 2012, 55, 7849-7861, mediante cristalización de metanol. Se analizó mediante difracción de rayos X tal como se describió anteriormente. Se obtuvo un patrón de difracción en polvo de rayos X que se muestra en la figura 1 y que también se caracteriza mediante la siguiente tabla 1.

Tabla 1: patrón de difracción en polvo de rayos X de forma polimórfica I

Pos. [°2θ]	Altura [cuentas]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Altura [cuentas]	Int. rel. [%]
6,5411	52,82	4,82	31,2104	676,23	61,70
8,0550	103,60	9,45	31,7596	99,87	9,11
11,4302	557,08	50,83	32,4598	68,05	6,21
13,0565	552,60	50,42	32,9885	196,91	17,97
13,3095	119,10	10,87	33,7344	72,14	6,58
13,9794	96,00	8,76	34,3275	138,27	12,62
14,3080	132,73	12,11	34,5516	91,22	8,32
16,0866	745,90	68,06	35,5443	72,10	6,58
17,2439	191,01	17,43	36,5057	49,39	4,51
18,0274	322,53	29,43	36,8399	65,36	5,96
18,2011	598,77	54,63	37,3586	102,83	9,38
18,5968	575,41	52,50	37,6373	168,83	15,40
19,6344	122,04	11,14	37,8719	116,78	10,66
20,1159	309,49	28,24	38,4582	108,00	9,85
21,3143	405,13	36,97	38,9354	14,38	1,31
22,0680	438,75	40,03	39,6074	61,04	5,57
22,7138	166,95	15,23	39,8105	125,50	11,45
22,9664	262,15	23,92	40,9580	25,94	2,37
23,2869	317,95	29,01	41,6265	40,86	3,73
23,4412	403,92	36,85	42,2388	165,91	15,14
24,6039	72,82	6,64	43,1587	144,48	13,18
25,3825	1095,98	100,00	43,8377	75,12	6,85
25,6312	207,87	18,97	44,1984	146,16	13,34
26,0865	171,10	15,61	44,8763	126,14	11,51
26,6255	402,40	36,72	45,5906	58,37	5,33
26,7549	285,25	26,03	46,8113	317,61	28,98
27,6769	137,97	12,59	46,9662	165,65	15,11
28,2250	337,36	30,78	47,7812	33,29	3,04
28,5431	605,05	55,21	48,5246	47,01	4,29
29,0912	47,61	4,34	48,8682	88,65	8,09
29,7400	60,67	5,54	49,6000	60,41	5,51
29,9800	41,49	3,79			

Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos de 70 mg mediante un procedimiento de granulación en húmedo. Se compararon comprimidos preparados a partir de 10 mg de forma I de base libre de macitentan con comprimidos preparados a partir de 10 mg de base libre de macitentan amorfo.

A continuación se proporciona la composición de comprimido para una dosis unitaria: los componentes intragranulares fueron 39,0 mg de Pharmatose 200M, 3,3 mg de Avicel PH101, 2,2 mg de povidona K30, 1,4 mg de glicolato sódico de almidón, 0,14 mg de Tween 80V, agua c.s.; los componentes extragranulares fueron 12,25 mg de Avicel PH101, 1,45 mg de glicolato sódico de almidón y 0,30 mg de estearato de magnesio.

Se prepararon los comprimidos esencialmente tal como se describe en el documento WO2007/031933 A2 en la página 18, en resumen, mezclando los componentes intragranulares (sin Tween) en una mezcladora, después granulando con Tween/agua, secando los gránulos, tamizando los gránulos a través de un tamiz de 500 µm, añadiendo los componentes extragranulares sin estearato de Mg y combinando, después añadiendo el estearato de magnesio y combinando, tamizando, combinando de nuevo y comprimiendo para dar comprimidos que tienen una dureza de desde 3 kp hasta 9 kp. Después se recubrieron con opadry AMB usando la metodología de recubrimiento descrita de la página 19, línea 4 a la página 20, línea 5 del documento WO 2007/031933 A2.

Ejemplo 2

Se compararon los comprimidos recubiertos preparados a partir de forma I de base libre de macitentan con comprimidos recubiertos preparados a partir de base libre de macitentan amorfo.

5 Tras 4 semanas de almacenamiento a 25°C y al 60% de humedad relativa, los comprimidos preparados a partir de forma I de base libre de macitentan eran significativamente mejores que los comprimidos preparados a partir de base libre de macitentan amorfo con respecto a la estabilidad química.

10 Los comprimidos preparados a partir de forma I de base libre de macitentan también fueron significativamente mejores con respecto a la estabilidad polimórfica. Los patrones de XRPD obtenidos a partir de comprimidos recién preparados (del ejemplo 1) y a partir de comprimidos almacenados (del ejemplo 2) fueron prácticamente idénticos, demostrando un grado muy alto de estabilidad polimórfica de la forma I en el contexto de los comprimidos.

15 En contraste con esto, los comprimidos preparados a partir de base libre de macitentan amorfo cambiaron a lo largo del tiempo tras el almacenamiento. Los patrones de XRPD obtenidos a partir de comprimidos recién preparados (del ejemplo 1) y a partir de comprimidos almacenados (del ejemplo 2) mostraron diferencias visibles. Estas diferencias eran indicativas de que se produjo una transformación de forma sólida al menos para parte del material de partida, la base libre de macitentan amorfo, tras el almacenamiento prolongado. Por tanto, en comparación con los comprimidos preparados a partir de la forma I de base libre de macitentan, la forma amorfa de base libre de macitentan no era tan estable tras el almacenamiento prolongado en el contexto de los comprimidos.

Ejemplo 3

25 Se acondicionan los comprimidos recubiertos en blísteres de polipropileno. Tras 4 semanas de almacenamiento a 40°C y al 70% de humedad relativa, los comprimidos preparados a partir de forma I de base libre de macitentan son significativamente mejores que los comprimidos preparados a partir de base libre de macitentan amorfo con respecto a la estabilidad química y polimórfica. Cuando se someten a prueba en el ensayo de disolución, los comprimidos muestran una tasa de disolución preferida.

Ejemplo 4

35 Se preparan mediante molienda composiciones de forma I de base libre de macitentan con distribución de tamaño de partícula variable. La distribución de tamaño de partícula se determina midiendo la distribución de tamaño en volumen acumulativa de diámetros esféricos equivalentes tal como se determina mediante difracción de láser a una presión de dispersión de 1 bar en un equipo Sympatec Helos. Se preparan comprimidos recubiertos tal como se describe en el ejemplo 1 a partir de las composiciones de forma 1 de base libre de macitentan cristalino molidas, concretamente

40 A) una composición que tiene una distribución de tamaño de partícula de: D98%: 650-680 µm; D50%: 230-250 µm; y D5%: 40-60 µm;

B) D98%: 370-390; D50%: 100-120 µm; D5%: 5-15 µm;

45 C) D98%: 100-125 µm; D50%: 15-25 µm; y D5%: 1-3 µm; y

D) D98%: 50-70 µm; D50%: 3-7 µm; y D5%: 0,5-2.

50 Tras 4 semanas de almacenamiento a 40°C y al 70% de humedad relativa se determina la tasa de disolución de los comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que es una forma de dosificación sólida oral, y que comprende base libre de macitentan cristalino caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X que muestra máximos de picos a valores de 2θ de $11,4\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$ y $25,4\pm 0,2$ cuando se usa una longitud de onda de radiación de $1,5419\text{ \AA}$; y al menos un excipiente; en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento que tiene una tasa de transmisión de vapor de humedad de al menos $0,4\text{ g m}^{-2}\text{ d}^{-1}$ tal como se mide según la norma DIN 53122-1.
2. Forma de dosificación sólida oral según la reivindicación 1, que comprende como máximo el 5% en peso de base libre de macitentan amorfo.
3. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la forma de dosis sólida es un comprimido.
4. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma de dosis sólida es un comprimido de liberación inmediata.
5. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende al menos una carga, al menos un disgregante, al menos un aglutinante, al menos un lubricante, y al menos un tensioactivo.
6. Forma de dosificación sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la base libre de macitentan cristalino tiene una distribución de tamaño de partícula que tiene un D98% de como máximo $680\text{ }\mu\text{m}$ y un D5% de al menos $0,5\text{ }\mu\text{m}$.
7. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la forma de dosificación sólida oral va a administrarse a pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger.
8. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición farmacéutica está acondicionada en un material de acondicionamiento, en la que dicho material de acondicionamiento está compuesto por polipropileno, poli(cloruro de vinilideno) y/o poli(cloruro de vinilo).
9. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un comprimido que comprende base libre de macitentan cristalino según la reivindicación 1 en una cantidad de desde el 2% hasta el 10% en peso, lactosa en una cantidad de desde el 50% hasta el 75% en peso, polivinilpirrolidona en una cantidad de desde el 2% hasta el 5% en peso, celulosa microcristalina en una cantidad de desde el 4% hasta el 8% en peso, glicolato sódico de almidón en una cantidad de desde el 1% hasta el 3% en peso, estearato de magnesio en una cantidad de desde el 0,2 hasta el 0,8% en peso, en cada caso con respecto al peso total del comprimido.
10. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9 que tiene, tras acondicionamiento en una película de polipropileno y almacenamiento en la oscuridad a 40°C a una humedad relativa del 75% durante un periodo de al menos 14 días, una estabilidad química aumentada en comparación con un comprimido acondicionado y almacenado de manera idéntica que comprende, en lugar de dicha base libre de macitentan cristalino, base libre de macitentan amorfo.
11. Forma de dosificación sólida oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en pacientes en un país que tiene una zona con un clima Af o Am según la clasificación climática de Köppen-Geiger.
12. Método para la preparación de una forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho método:
 - a) proporcionar base libre de macitentan cristalino según la reivindicación 1;
 - b) mezclar la base libre de macitentan cristalino proporcionada en a) con al menos un excipiente;
 - c) preparar la composición farmacéutica a partir de la mezcla obtenida en b); y
 - d) acondicionar la composición farmacéutica en material de acondicionamiento según la reivindicación 1.
13. Método según la reivindicación 12, en el que la base libre de macitentan cristalino de la etapa a) es una composición de cristales de base libre de macitentan cristalino según la reivindicación 1 que tiene una

distribución de tamaño de partícula que tiene un D98% de como máximo 680 µm y un D5% de al menos 0,5 µm.

- 5 14. Método según las reivindicaciones 12 y 13, en el que la base libre de macitentan cristalino de la etapa a) es una composición de cristales de forma I de base libre de macitentan que tiene una distribución de tamaño de partícula que tiene un D50% de desde 3 µm hasta 250 µm.

Figura 1

