

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 678**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2010 PCT/PT2010/000014**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10114404**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10713380 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2413912**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden derivados de nitrocatecol y métodos para fabricarlas**

30 Prioridad:

01.04.2009 US 165778 P

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

12.11.2019

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
À Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**VASCONCELOS, TEÓFILO CARDOSO DE;
LIMA, RICARDO JORGE DOS SANTOS y
COSTA, RUI CERDEIRA DE CAMPOS**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 730 678 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que comprenden derivados de nitrocatecol y métodos para fabricarlas

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente descripción se refiere a composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina y sales de este.

10 ANTECEDENTES

[0002] La levodopa (*L-DOPA*) se ha utilizado en la práctica clínica durante varias décadas en el tratamiento sintomático de diversas dolencias, incluida la enfermedad de Parkinson. La *L-DOPA* puede cruzar la barrera hematoencefálica, donde a continuación se transforma en dopamina, aumentando las concentraciones de esta. Sin embargo, la conversión de la *L-DOPA* a dopamina también puede ocurrir en el tejido periférico, lo que posiblemente causa efectos adversos tras la administración de *L-DOPA*. Por lo tanto, ha pasado a ser parte habitual de la práctica clínica la coadministración de un inhibidor periférico del aminoácido descarboxilasa (AADC), como carbidopa o benserazida, lo que evita la conversión a dopamina en el tejido periférico.

[0003] Ello ha generado un interés en el desarrollo de inhibidores de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), con base en la hipótesis de que la inhibición de la enzima puede aportar mejoras clínicas en los pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben un tratamiento con *L-DOPA*, ya que la COMT cataliza la degradación de la *L-DOPA*.

[0004] Se ha descubierto, como se detalla en las patentes internacionales n.º WO 2007/013830 y n.º WO 2007/117165, que los compuestos con la fórmula I descritos en la presente memoria, los cuales son derivados del nitrocatecol, son potentes inhibidores de larga acción de la COMT. Esos compuestos son bioactivos y biodisponibles. Por lo tanto, los compuestos con la fórmula I presentan propiedades farmacéuticas potencialmente valiosas para el tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso periférico y central, donde la inhibición de la *O*-metilación de catecolaminas puede aportar un beneficio terapéutico en, por ejemplo, los trastornos del estado de ánimo; los trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson, los trastornos parkinsonianos y el síndrome de piernas inquietas; las molestias gastrointestinales; la formación de estados de edema; y la hipertensión. Además, estos compuestos también pueden presentar actividad en el tratamiento de otras enfermedades y trastornos, que no están relacionados con la inhibición de la *O*-metilación de catecolaminas.

[0005] No obstante, también se ha descubierto que los compuestos con la fórmula I pueden mostrar una densidad a granel extremadamente baja, una escasa solubilidad y/o características de fluidez subóptimas, lo que dificulta la formulación y/o fabricación de una forma farmacéutica que contenga el principio activo farmacéutico.

40 SUMARIO

[0006] Los inventores ahora han descubierto composiciones y formulaciones de estos compuestos que comprenden 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina. En al menos una realización, el principio activo farmacéutico puede estar presente en forma granular. En algunas realizaciones, las composiciones y/o formulaciones pueden comprender un principio activo farmacéutico adicional, como, por ejemplo, las composiciones y/o formulaciones pueden comprender, además del principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos seleccionados de entre derivados de nitrocatecol con la fórmula I, otros principios activos farmacéuticos como la *L-DOPA*, y un inhibidor periférico de la aminoácido descarboxilasa (AADC), como la carbidopa o la benserazida. En otras realizaciones, las composiciones y/o formulaciones también pueden comprender al menos un derivado de fosfato y al menos un derivado de polivinilpirrolidona («PVP»). En diversos ejemplos de realizaciones en las que el principio activo farmacéutico es granular, el derivado o los derivados de fosfato y al menos un compuesto derivado de PVP pueden, independientemente, ser intragranulares (es decir, granulados con el principio activo farmacéutico y/o contenidos dentro de los mismos gránulos que el principio activo farmacéutico), extragranulares (es decir, presentes fuera de los gránulos del principio activo farmacéutico), o parcialmente intragranulares y parcialmente extragranulares. Las composiciones pueden mostrar una densidad a granel superior a la del principio activo farmacéutico por sí solo, y esta puede ser significativamente superior. Las composiciones también pueden mostrar una buena fluidez, que puede, en determinadas realizaciones, ser significativamente mejor que la del principio activo farmacéutico por sí solo. Las composiciones también pueden mostrar mejoras en otras características, como la compresibilidad y la uniformidad de contenido (es decir, el principio activo farmacéutico está homogéneamente distribuido por toda la composición, por ejemplo, por todo el gránulo). Mediante los métodos descritos en la presente memoria también se pueden mejorar las propiedades de los gránulos de las composiciones, como el tamaño de gránulo y la uniformidad del tamaño de gránulo y/o de la masa de gránulo.

65 DESCRIPCIÓN DETALLADA

65

[0007] La presente descripción se refiere a composiciones y formulaciones de estas que comprenden al menos un principio activo farmacéutico que es 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina o sales de este, al menos un derivado de fosfato, y al menos un compuesto derivado de PVP. En al menos una realización, el principio activo farmacéutico puede estar presente en forma granular.

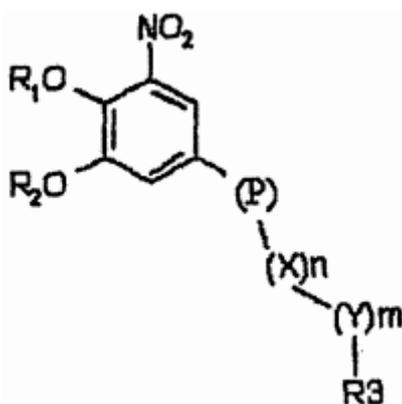
5 [0008] Como se utilizan en la presente memoria, los términos «gránulos», «forma granular», «gránulos de principio activo farmacéutico» y variantes de estos hacen referencia a las partículas producidas mediante granulación por vía húmeda o seca del principio activo farmacéutico seleccionado de entre derivados de nitrocatecol con la fórmula I, como se define en la presente memoria, y sales, ésteres, hidratos, solvatos y otros derivados de estos. Los gránulos además pueden comprender al menos un derivado de fosfato y/o al menos un compuesto derivado de PVP.

10 [0009] Como se utilizan en la presente memoria, por el término «composición» y variantes de este se entiende un material compuesto que comprende el principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos, al menos un derivado de fosfato y al menos un compuesto derivado de PVP. En determinadas realizaciones, la composición puede comprender dos o más derivados de nitrocatecol con la fórmula I (es decir, principios activos farmacéuticos), por ejemplo, la composición puede comprender 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina y 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, al menos un derivado de fosfato, y al menos un compuesto derivado de PVP. En al menos una realización, la composición puede comprender gránulos del principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos, y el derivado o los derivados de fosfato y el compuesto o los compuestos derivados de PVP pueden, en diversas realizaciones, independientemente ser intragranulares (es decir, granulados con el principio activo farmacéutico y/o contenidos dentro de los mismos gránulos que el principio activo farmacéutico), extragranulares (es decir, presentes fuera de los gránulos del principio activo farmacéutico), o parcialmente intragranulares y parcialmente extragranulares. Por ejemplo, el derivado de fosfato puede ser intragranular en un 10% en peso a un 90% en peso, en un 20% en peso a un 80% en peso, en un 30% en peso a un 70% en peso, en un 40% en peso a un 60% en peso, o aproximadamente en un 50% en peso, mientras que la porción restante es extragranular. El compuesto derivado de PVP puede ser intragranular en un 10% en peso a un 90% en peso, en un 20% en peso a un 80% en peso, en un 30% en peso a un 70% en peso, en un 40% en peso a un 60% en peso, o aproximadamente en un 50% en peso, mientras que la porción restante es extragranular. La composición además puede comprender al menos un excipiente, y, en otra realización, la composición puede ser adecuada para llenar una cápsula, preparar un comprimido, y/o directamente administrarla a pacientes, por ejemplo, envasada en sobres.

15 [0010] Como se utilizan en la presente memoria, con los términos «formulación», «formulación farmacéutica» y variantes de estos se pretende incluir las composiciones descritas en la presente memoria que están además procesadas o formuladas en una forma farmacéutica. Las formulaciones pueden comprender una composición descrita en la presente memoria, normalmente en la forma de gránulos, en una forma farmacéutica adecuada para su administración a un sujeto, como una cápsula o una forma comprimida, como un comprimido. Las formulaciones pueden comprender una composición descrita en la presente memoria, normalmente en la forma de gránulos, mezclada con al menos un excipiente en una forma farmacéutica adecuada para su administración a un sujeto, como una cápsula o una forma comprimida, como un comprimido.

20 [0011] En la presente memoria se describen, pero sin ser parte de la invención, derivados de nitrocatecol con la fórmula I que se define como se indica a continuación:

45



(I)

donde:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo que es hidrolizable en condiciones fisiológicas, opcionalmente aroilo o alcanilo de cadena corta sustituidos;

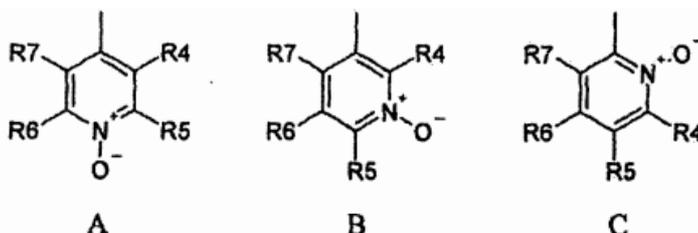
X es un grupo metileno;

Y es un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre,

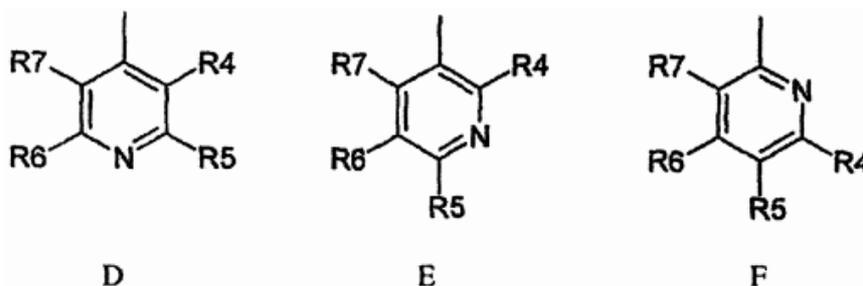
5 n se selecciona de entre 0, 1, 2, y 3;

m es 0 o 1;

R₃ es un grupo de piridina seleccionado de entre las fórmulas A, B, C, D, E y F que está conectado según se indica mediante el enlace sin marcar:



10



donde:

15

R₄, R₅, R₆, y R₇ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, tioalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, ariloxi de C₆-C₁₂ o un grupo tioarilo de C₆-C₁₂, alcanilo de C₁-C₆ o un grupo aroilo de C₇-C₁₃, amino, alquilamino de C₁-C₆, dialquilamino de C₁-C₆, cicloalquilamino de C₃-C₁₂, heterocicloalquilamino de C₃-C₁₂, alquilsulfonilo de C₁-C₆, arilsulfonilo de C₆-C₁₂, halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, como, p. ej., trifluorometilo, ciano, nitro o un grupo heteroarilo; o dos o más de residuos R₄, R₅, R₆ y R₇ tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos; y

20

P es una unidad central, por ejemplo, una unidad planar, como las seleccionadas de entre los regioisómeros de 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo; 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3,5-diilo; 1,3,5-triazin-2,4-diilo; 1,2,4-triazin-3,5-diilo; 2*H*-tetrazol-2,5-diilo; 1,2,3-tiadiazol-4,5-diilo; 1-alquil-3-(alcoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2,5-diilo, donde alquilo está representado por metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo, y donde alcoxi está representado por metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi; 1-alquil-1*H*-pirrol-2,5-diilo, donde alquilo está representado por metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo; tiazol-2,4-diilo; 1*H*-pirazol-1,5-diilo; pirimidin-2,4-diilo; oxazol-2,4-diilo; carbonilo; 1*H*-imidazol-1,5-diilo; isoxazol-3,5-diilo; furan-2,4-diilo; 3-alcoxicarbonilfuran-2,4-diilo, donde alcoxi está representado por metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi; benceno-1,3-diilo; y (*Z*)-1-cianoeten-1,2-diilo. Los grupos adecuados que se pueden hidrolizar en condiciones fisiológicas son bien conocidos en la técnica e incluyen grupos que forman, con el átomo de O, un enlace de éter, éster o éster de ácido carbónico.

30

[0012] Preferentemente, P se selecciona de entre 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo y 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo.

35

[0013] El derivado o los derivados de nitrocatecol con la fórmula I son preferentemente 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina o 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol. El derivado o los derivados de nitrocatecol con la fórmula I también pueden ser una mezcla de 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina y 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol. En realizaciones en las que el derivado o los derivados de nitrocatecol con la fórmula I son una mezcla de dos derivados de nitrocatecol, como 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina y 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, la relación de los dos componentes puede ser de aproximadamente 50:50 o cualquier variación de esta, como aproximadamente 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 97:3 o 99:1, o uno de los derivados de nitrocatecol puede estar presente en una proporción de hasta, inclusive, un 5%, de hasta, inclusive, un 3%, o de hasta, inclusive, un 1% de la cantidad del otro nitrocatecol, por ejemplo, el 5-[3-(2,5-

40

dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol puede estar presente en una cantidad de hasta, inclusive, un 5%, de hasta, inclusive, un 3% o de hasta, inclusive, un 1% de la cantidad de 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina.

5 [0014] El principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos seleccionados de entre derivados de nitrocatecol con la fórmula I y sales, ésteres, hidratos, solvatos y otros derivados de estos, según se describen en la presente memoria, pueden mostrar una densidad a granel baja, lo que dificulta su formulación y la fabricación de una forma farmacéutica. Por ejemplo, el 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina muestra una densidad a granel inferior a 0,1 g/ml antes de la granulación y/o formulación, y el 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol puede mostrar una densidad a granel de aproximadamente 0,2 g/ml antes de la granulación y/o formulación, según se determinó mediante el método expuesto más abajo en la presente memoria.

15 [0015] La formulación de principios activos farmacéuticos con una densidad a granel baja puede a menudo ocasionar problemas, por ejemplo, escasa uniformidad de contenido, segregación de las partículas, escasa o nula fluidez, elevada variabilidad del peso promedio, cascado (*capping*) y/o laminación de los comprimidos, y elevada friabilidad de los comprimidos.

20 [0016] En al menos un ejemplo de realización, la cantidad (o dosis) del principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos presentes en las composiciones y/o formulaciones de la presente descripción es preferentemente una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico. Como se utiliza en la presente memoria, por «cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico» se entiende una cantidad de un agente terapéutico suficiente para tratar, mitigar y/o prevenir cualquier dolencia tratable y/o prevenible mediante la administración de una composición de la descripción, en cualquier grado. Esa cantidad puede, por ejemplo, ser una cantidad suficiente para mostrar un efecto detectable terapéutico, profiláctico o paliativo. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento, el alivio y/o la prevención de las dolencias que se enumeran en la presente memoria. La cantidad real necesaria, p. ej., para el tratamiento de cualquier paciente en particular, dependerá de diversos factores, incluidos el trastorno que se esté tratando y/o previniendo; su gravedad; la composición farmacéutica específica que se esté utilizando; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo de administración; el tiempo de administración; la vía de administración; la velocidad de excreción del agente terapéutico; la duración del tratamiento; cualquier fármaco utilizado en combinación o al mismo tiempo que el agente terapéutico; y otros factores que los expertos en la técnica conocen bien. En diversas realizaciones, por ejemplo, una formulación, es decir, una forma farmacéutica en cápsulas o comprimidos, puede contener 1 mg o más de principio activo farmacéutico, por ejemplo 2,5 mg o más, 5 mg o más, 10 mg o más, 20 mg o más, 40 mg o más, 50 mg o más, o 100 mg o más de principio activo farmacéutico. El contenido en principio activo farmacéutico de la composición y/o formulación puede, por lo tanto, ir del 0,02% en peso al 90% en peso, por ejemplo, del 0,1% en peso al 70% en peso, del 0,2% en peso al 50% en peso, o del 0,3% en peso al 45% en peso.

40 [0017] El derivado o los derivados de fosfato de la presente descripción son toda sustancia que comprenda fosfato de calcio, incluidas, entre otras: fosfato de calcio dibásico anhidro (por ejemplo, A-TAB™, Di-Cafos™ A-N, Emcompress™ Anhydrous y Fujicalin™); fosfato de calcio dibásico dihidrato (por ejemplo, Cafos™, Calipharm™, Calstar™, Di-Cafos™ o Emcompress™); y fosfato de calcio tribásico (por ejemplo, Tri-Cafos™, TRI-CAL™ WG o TRI-TAB™).

45 [0018] En diversas realizaciones, la cantidad de al menos un derivado de fosfato presente en una composición y/o formulación de la presente descripción puede constituir del 0,5% en peso al 99,5% en peso de la composición y/o formulación, por ejemplo, del 10% en peso al 80% en peso, del 20% en peso al 60% en peso, o del 25% en peso al 40% en peso, como, por ejemplo, el 35% en peso del peso total de la composición y/o formulación. El derivado o los derivados de fosfato pueden ser intragranulares, extragranulares, o parte intragranular y parte extragranular. La cantidad del derivado o los derivados de fosfato puede variar dependiendo, en parte, de la dosis deseada y la densidad a granel.

50 [0019] El compuesto o los compuestos derivados de PVP de la presente descripción son cualquier sustancia que comprenda polivinilpirrolidona (PVP) o una versión de esta con sustituyentes, incluidos, entre otros, la povidona (por ejemplo, plasdona™ y kollidon™), la copovidona (por ejemplo, plasdona S-630™ y kollidon VA-64™) y la PVP reticulada (también conocida como crosopovidona).

60 [0020] En diversas realizaciones, la cantidad de al menos un compuesto derivado de PVP presente en una composición y/o formulación de la presente descripción puede constituir del 0,1% en peso al 40% en peso de la composición y/o formulación, por ejemplo, del 1% en peso al 30% en peso, del 2% en peso al 20% en peso, del 3% en peso al 10% en peso, o del 6% en peso al 8% en peso, como, por ejemplo, el 7% en peso del peso total de la composición y/o formulación. El compuesto derivado de PVP puede ser intragranular, extragranular, o parte intragranular y parte extragranular. La cantidad del compuesto o los compuestos derivados de PVP variará dependiendo de, en parte, la dosis deseada y la densidad a granel.

65

[0021] La invención también se refiere a un método para fabricar una composición o formulación de las invenciones que comprende los pasos de:

- granular al menos un principio activo farmacéutico seleccionado de entre derivados de nitrocatecol con la fórmula I y sales, ésteres, hidratos, solvatos y otros derivados de estos para formar gránulos;
- mezclar al menos un derivado de fosfato con el principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos antes, durante o después de la granulación; y
- mezclar al menos un compuesto derivado de polivinilpirrolidona con el principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos antes, durante o después de la granulación.

[0022] El principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos, al menos un derivado de fosfato y al menos un compuesto derivado de PVP se pueden combinar mezclándolos (a lo que también se hace referencia en la presente memoria como combinar). Los expertos en la técnica pueden determinar el aparato adecuado, y el tiempo y velocidad de mezclado con base en, por ejemplo, la cantidad de material presente, el tipo de proceso de mezclado utilizado y otros parámetros que los expertos en la técnica conocen. Por ejemplo, en diversas realizaciones, los componentes se pueden mezclar manualmente, utilizando un mezclador en V, un mezclador de alto cizallamiento, o cualquier otro aparato y/o proceso de mezcla que los expertos en la técnica conozcan. Como otro ejemplo, en diversas realizaciones, los componentes se pueden mezclar durante cualquier período de tiempo adecuado, como de 1 a 30 minutos, o de 2 a 10 minutos.

[0023] Los gránulos se pueden formar mediante granulación por vía seca o húmeda. Preferentemente, los gránulos se granulan por vía húmeda utilizando al menos un líquido de granulación. A modo de ejemplo, el líquido o los líquidos de granulación se pueden seleccionar de entre agua, etanol, isopropanol y/o acetona. Preferentemente, el líquido de granulación es agua. Los expertos en la técnica pueden determinar el aparato adecuado, el tiempo de mezclado y la velocidad de granulación con base en, por ejemplo, la cantidad de material y la cantidad de líquido de granulación, si lo hubiera. En diversas realizaciones, los componentes se pueden granular manualmente, mediante un mezclador de alto cizallamiento, un mezclador planetario o cualquier otro proceso y/o aparato para granulación que los expertos en la técnica conozcan. Como otro ejemplo, en diversas realizaciones, los componentes se pueden granular durante cualquier período de tiempo adecuado, como de 1 a 60 minutos, o de 2 a 30 minutos. El experto en la técnica tiene la capacidad de determinar el punto final de la granulación, aunque este se puede determinar observando la estabilización del tamaño de los gránulos y la cohesión de las partículas, lo que produce una disminución de la cantidad de aire atrapado dentro del gránulo, o la consecución del estado de equilibrio en la determinación reológica o correlacionada de la tensión, la conductividad, el par de torsión, el consumo energético o técnicas de IR cercano. Como otro ejemplo, la velocidad de granulación puede ir del 5 al 100% de la velocidad de mezclado del granulador, como del 25 al 100%.

[0024] Una vez finalizado el proceso de granulación por vía húmeda, los gránulos se pueden secar. Los gránulos se deben secar hasta alcanzar valores de pérdida por desecación (LOD) inferiores al 6%, preferentemente inferiores al 5%, y más preferentemente del 1-3%. Una técnica adecuada para determinar los valores de LOD se describe en la prueba <731>, USP 31, vol. 1, (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008). La prueba requiere pesar con exactitud la sustancia a evaluar (m_0), (p. ej., usar una cantidad de muestra de 1 a 10 g). A continuación, la muestra a evaluar se seca a 105 °C hasta alcanzar un peso constante (m_f). La humedad se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{LOD (\%)} = [(m_0 - m_f) / m_0] * 100$$

[0025] Los expertos en la técnica pueden determinar el aparato adecuado para secado, así como la temperatura y el tiempo de secado con base en, por ejemplo, la cantidad de material presente, el contenido de humedad del material y el líquido de granulación. Como ejemplos no limitativos, se puede utilizar un secador de lecho fluidificado o una bandeja de secado, por ejemplo, a una temperatura de 25 °C o más, de 40 °C o más, o de 70 °C o más, para secar los gránulos. Por ejemplo, los gránulos se pueden secar a una temperatura de 66 °C.

[0026] El método también puede incluir el paso de tamizar los gránulos. Tamizar los gránulos produce gránulos con un tamaño de partícula homogéneo, y se puede llevar a cabo para seleccionar partículas que tengan un tamaño que facilite la formulación o fabricación de una forma farmacéutica. En diversas realizaciones, los gránulos se pueden tamizar a través de una pantalla de 0,5 mm o más, por ejemplo, una pantalla de 0,6 mm, 0,8 mm, 1,0 mm y 1,6 mm.

[0027] La composición además puede incluir al menos un excipiente que se puede combinar con el principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos, al menos un derivado de fosfato y al menos un compuesto derivado de PVP. En una realización, el excipiente o los excipientes se combinan con los gránulos del principio activo farmacéutico. El excipiente o los excipientes se pueden seleccionar de entre excipientes convencionales como: a) materiales de relleno o diluyentes, como, por ejemplo, el carbonato de calcio, la fructosa o el caolín; b) aglutinantes, como, por ejemplo, la acacia, la sucrosa y la ceína; c) disgregantes, como, por ejemplo, el agar y el carbonato de calcio; d) lubricantes, como, por ejemplo, el estearato de calcio, el monoestearato de glicerina, el behenato de glicerilo, el palmitoestearato de glicerilo, el aceite de ricino hidrogenado, el aceite vegetal hidrogenado de tipo I, el lauril sulfato

de magnesio, el estearato de magnesio, los triglicéridos de cadena media, el poloxámero, el polietilenglicol, el benzoato de sodio, el cloruro de sodio, el lauril sulfato de sodio, el estearilfumarato de sodio, el ácido esteárico, el talco, el estearato de sucrosa y el estearato de zinc; y e) fluidificantes, como, por ejemplo, el fosfato de calcio tribásico, el silicato de calcio, la celulosa en polvo, el dióxido de silicio coloidal, el silicato de magnesio, el trisilicato de magnesio, el almidón y el talco. En determinadas realizaciones, la composición y/o formulación no comprende ninguno de dichos excipientes adicionales.

[0028] El excipiente o los excipientes se pueden añadir antes o durante la granulación del principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos y, por lo tanto, pueden estar presentes como un excipiente intragranular. Como otra posibilidad, el excipiente o los excipientes se pueden añadir a la formulación tras la granulación, por ejemplo, combinándolo con los gránulos, y, por lo tanto, pueden estar presentes como excipientes extragranulares. En diversas realizaciones, al menos un primer excipiente se puede añadir antes de la granulación o durante la misma, y al menos un segundo excipiente y/o más del primer excipiente o los primeros excipientes se pueden añadir a la composición tras la granulación. Por ejemplo, en diversas realizaciones, los materiales de relleno, los aglutinantes y los disgregantes se pueden añadir antes de la granulación o durante la misma, mientras que los fluidificantes y los agentes que confieren fluidez se pueden añadir tras la granulación.

[0029] En algunos ejemplos de realización, la composición y/o formulación comprenden lo siguiente:

Principio activo farmacéutico	0,2 - 50,0% en peso
Derivado de fosfato	5,0 - 50,0% en peso
Material de relleno adicional	0,0 - 85,0% en peso
Derivado de povidona	1,0 - 15,0% en peso
Lubricantes	1,0 - 15,0% en peso
Disgregantes	1,0 - 15,0% en peso

Principio activo farmacéutico	0,2 - 30,0% en peso
Derivado de fosfato	20,0 - 50,0% en peso
Material de relleno adicional	0,0 - 85,0% en peso
Derivado de povidona	3,0 - 10,0% en peso
Lubricantes	1,0 - 10,0% en peso
Disgregantes	3,0 - 10,0% en peso

Principio activo farmacéutico	20,0 - 50,0% en peso
Derivado de fosfato	20,0 - 50,0% en peso
Material de relleno adicional	0,0 - 55,0% en peso
Derivado de povidona	3,0 - 10,0% en peso
Lubricantes	1,0 - 10,0% en peso
Disgregantes	3,0 - 10,0% en peso

[0030] En diversos ejemplos de realizaciones, la composición que comprende gránulos del principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos, el derivado o los derivados de fosfato y el compuesto o los compuestos derivados de PVP se pueden utilizar para preparar una formulación, como, por ejemplo, se pueden utilizar para llenar las cápsulas o se pueden comprimir para formar comprimidos.

[0031] Las cápsulas para uso en la presente descripción incluyen, entre otras, cápsulas de gelatina y cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa). Los expertos en la técnica conocen bien los métodos adecuados para llenar dichas cápsulas con una composición conforme a una realización de la descripción.

[0032] Los comprimidos de la presente descripción se pueden formar mediante cualquier método que los expertos en la técnica conozcan, como la compresión. En al menos una realización de la presente descripción, los comprimidos se pueden recubrir, por ejemplo, con recubrimientos acuosos, recubrimientos con disolventes y/o recubrimientos de azúcar.

[0033] Las formulaciones de la invención también se pueden teñir, por ejemplo, mediante la inclusión de un colorante en la composición de la invención, o mediante el recubrimiento de la composición o formulación.

[0034] Las composiciones pueden mostrar una densidad a granel y/o propiedades de flujo mejores que las del principio activo farmacéutico por sí solo. Como se utilizan en la presente memoria, los términos «densidad a granel mejorada», «densidad a granel significativamente mejorada» y variantes de estos significan que la densidad a granel de la composición es aproximadamente al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cuatro veces o al menos cinco veces mayor que la del principio activo farmacéutico por sí solo. Un experto en la técnica tiene la capacidad de determinar la densidad a granel de un compuesto o composición mediante los métodos generalmente aceptados en la técnica. Sin embargo, entre los métodos adecuados se incluyen, por ejemplo, la prueba 2.9.15 para el «volumen

aparente», páginas 285-286, de la edición 6 de la Farmacopea Europea, (EDQM, 2007) y la prueba <616> de la USP 31, vol. 1, páginas 231-232 (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008). Un método adecuado se describe más abajo: Aparatos:

- 5 - aparato de sedimentación capaz de producir en 1 minuto 250 ± 15 golpes desde una altura de $3 \pm 0,2$ mm. El apoyo para la probeta graduada con su soporte tiene una masa de 450 ± 5 g;
 - una probeta graduada de 250 ml (intervalos de 2 ml) con una masa de 220 ± 40 g.

10 [0035] Método: En una probeta seca, introducir sin compactar, 100,0 g (m g) de la sustancia a evaluar. Fijar la probeta al soporte. Leer el volumen aparente sin compactar (V_0) con una aproximación de un mililitro. Realizar 10, 500 y 1250 golpes, y leer los volúmenes correspondientes (V_{10} , V_{500} y V_{1250}) con una aproximación de un mililitro. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es superior a 2 ml, realizar otros 1250 golpes.

15 [0036] Como otra posibilidad, si no es posible seleccionar 100,0 g, seleccionar una muestra de prueba con cualquier masa, pero con un volumen de entre 50 ml y 250 ml, determinar su volumen aparente (V_0) según se describe más arriba, pesar la muestra y especificar la masa en la expresión de los resultados. A continuación, la densidad aparente/a granel se puede determinar en g/ml mediante la siguiente fórmula:

$$m/V_0$$

20 donde m es la masa en gramos y V_0 es el volumen aparente sin compactar.

[0037] A continuación, la densidad aparente de compactación se puede determinar en g/ml mediante la siguiente fórmula:

$$M/V_{1250}$$

25 donde m es la masa en gramos y V_{1250} es el volumen aparente tras realizar 1250 golpes.

30 [0038] Por ejemplo, como se detalla más arriba, el 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina, un nitrocatecol con la fórmula I, muestra una densidad a granel inferior a 0,1 g/ml antes de la granulación. Las composiciones según la presente descripción que comprenden gránulos de 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina pueden mostrar densidades a granel de 0,2 g/ml o superiores, como, por ejemplo, 0,4 g/ml o superiores, 0,5 g/ml o superiores, o 0,6 g/ml o superiores. Las composiciones de la presente descripción para su uso como mezclas finales para el llenado de cápsulas y la formación de comprimidos, y que comprenden 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina, pueden mostrar densidades a granel o densidades a granel aparentes de 0,2 g/ml o superiores, como, por ejemplo, de 0,4 g/ml o superiores, de 0,5 g/ml o superiores, o de 0,6 g/ml o superiores.

35 [0039] En determinadas realizaciones de la descripción, las formulaciones comprimidas de la descripción, como los comprimidos, muestran una densidad aparente que va de 0,5 g/mL a 1,5 g/mL, como de 0,6 g/mL a 1,4 g/mL, de 0,7 g/mL a 1,3 g/mL, o de 0,8 g/mL a 1,2 g/mL.

40 [0040] La densidad aparente de una formulación comprimida se determina en términos de la masa y el volumen de la formulación, lo que se encuentra dentro de las competencias del experto en la técnica.

45 [0041] Un experto en la técnica sabe cómo determinar la compresibilidad de un compuesto o composición mediante los métodos generalmente aceptados en la técnica. Sin embargo, entre los métodos adecuados se incluyen, por ejemplo, la prueba <1174> de la USP 31, vol. 1 (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008), y la determinación del volumen a granel (V_0) y el volumen compactado (V_f) de los gránulos. El índice de compresibilidad (IC) se puede calcular a continuación mediante la siguiente fórmula:

$$CI (\%) = 100 \times [(V_0 - V_f)/V_0]$$

50 [0042] Un experto en la técnica tiene la capacidad de determinar la fluidez de un compuesto o composición mediante los métodos generalmente aceptados en la técnica. Sin embargo, entre los métodos adecuados se incluyen, por ejemplo, medir el caudal a través de un orificio descrito en la prueba <1174> de la USP 31, vol. 1 (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008), en cuyo caso, la fluidez se puede medir como la masa por unidad de tiempo que fluye a través de la abertura con un diámetro de 10 mm de un embudo de vidrio.

55 [0043] A menos que se indique lo contrario, se ha de entender que todas las cifras utilizadas en la especificación y las reivindicaciones están modificadas en todos los casos por el término «aproximadamente», independientemente de que esté así indicado o no. También se debe entender que los valores numéricos precisos utilizados en la descripción y las reivindicaciones constituyen realizaciones adicionales de la descripción. Se ha tratado de garantizar

la exactitud de los valores numéricos que se presentan en los ejemplos. Sin embargo, todo valor numérico, de manera inherente, conlleva un cierto error que se deriva de la desviación típica encontrada en las respectivas técnicas de medición.

- 5 [0044] Como se utilizan en la presente memoria, con el uso de los artículos «la», «el», «un», «uno» o «una» se pretende decir «al menos uno/a» y no se debe limitar a «solo uno/a», a menos que se indique lo contrario de manera explícita. Por lo tanto, por ejemplo, con «la formulación» o «una formulación» se pretende decir «al menos una formulación».

10 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

- 15 [0045] Se prepararon cuatro cápsulas con dosis elevadas a escala de laboratorio mediante, primeramente, mezclando el principio activo farmacéutico y el fosfato dicálcico y/o la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y/o la povidona y/o el almidón pregelatinizado en las cantidades que se detallan en el Cuadro 1 más abajo en un mezclador de alto cizallamiento de escala de laboratorio (Stephan). El principio activo farmacéutico utilizado en estos ejemplos fue el 1-óxido de 2,5 dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina. Se añadió agua purificada a todas las mezclas, y estas se granularon.

- 20 [0046] A continuación, los gránulos se secaron en un secador de lecho fluidificado de escala de laboratorio (Aeromat). Los gránulos desecados se tamizaron y, a continuación, se mezclaron con los componentes restantes que figuran en el Cuadro 1 en un mezclador de tambor de 1 L (Turbula). Las cápsulas se llenaron con la composición utilizando una máquina manual de llenado.

- 25 [0047] Los gránulos y composiciones finales se evaluaron para determinar la densidad a granel y la densidad de compactación mediante los métodos descritos más arriba. La fluidez también se determinó midiendo el caudal a través de un orificio descrito en la prueba <1174> de la USP 31, vol. 1 (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008). La fluidez se determinó como la masa por unidad de tiempo que fluye a través de la abertura con un diámetro de 10 mm de un embudo de vidrio.
- 30

Cuadro 1

Lote	A	B	C	D
Componente (%)				
Principio activo farmacéutico	35,1	35,1	35,1	35,1
Fosfato dicálcico	33,3	33,3		
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	12,3	12,3	31,6	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)			45,6	45,6
Croscarmelosa de sodio	1,8			
Povidona	7,0		7,0	
Almidón pregelatinizado		8,8		8,8
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)			15,8	
Croscarmelosa de sodio	3,5	3,5	3,5	3,5
Sílice coloidal hidratada	3,5	3,5	3,5	3,5
Talco	1,8	1,8	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8
Densidad a granel de los gránulos (g/mL)	0,425	0,365	0,323	0,236
Densidad de compactación de los gránulos (g/mL) después de 10 golpes	0,462	0,388	0,359	0,248
1250 golpes	0,556	0,487	0,414	0,337
Fluidez de los gránulos	+++	++-	+-	---

Densidad a granel de la composición final (g/mL)	0,485	0,395	0,360	0,240
Densidad de compactación de la composición final (g/L) después de 10 golpes	0,527	0,416	0,387	0,247
1250 golpes	0,614	0,506	0,462	0,320
Fluidez de la composición final	+++	++-	++-	+-
Fluidez: "+++ " = muy buena; "----" = sin fluidez				

5 [0048] Como se puede ver en el Cuadro 1, aunque la presencia de povidona o fosfato dicálcico mejoraron la densidad a granel y las propiedades de fluidez (véanse los lotes B y C) en comparación con cuando no estaban presentes (véase el lote D), la mejora de la densidad a granel fue significativamente superior cuando ambos excipientes estaban presentes (véase el lote A). Se obtuvieron datos de fluidez similares para los gránulos y la mezcla final, y los gránulos y la mezcla final del lote A mostraron una muy buena fluidez.

Ejemplo 2

10 [0049] Para las cápsulas con dosis bajas, se prepararon dos variantes de la formulación del lote A a escala de laboratorio. Los dos lotes de cápsulas con dosis bajas se fabricaron con las composiciones que se detallan en el Cuadro 2 más abajo. En primer lugar, el principio activo farmacéutico, el fosfato dicálcico, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y la povidona en las cantidades que se detallan en el Cuadro 3 más abajo se mezclaron en un mezclador en V. El principio activo farmacéutico utilizado en estos ejemplos fue el 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-
15 (3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina. Se añadió agua purificada a la mezcla, y esta se mezcló manualmente y se granuló.

20 [0050] A continuación, los gránulos se secaron en una bandeja de secado a 50 °C durante aproximadamente 300 minutos. Los gránulos desecados se tamizaron. A continuación, los gránulos tamizados se mezclaron en un mezclador en V con la sílice coloidal hidratada y la croscarmelosa de sodio restante que se detallan en el Cuadro 3. A continuación, se añadieron el estearato de magnesio y el talco, y se mezclaron. Las cápsulas se llenaron con la composición utilizando una máquina para llenar cápsulas.

25 [0051] Los gránulos y las composiciones finales se evaluaron para determinar la densidad a granel, la densidad de compactación y la fluidez mediante los métodos descritos en el Ejemplo 1 más arriba. El índice de compresibilidad se evaluó mediante la prueba <1174>, USP 31, vol. 1 (Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2008) y se midió tanto el volumen a granel (V₀) como el volumen de compactación (V_i) de los gránulos. A continuación, se calculó el índice de compresibilidad (IC) mediante la siguiente fórmula:

$$CI (\%) = 100 \times [(V_0 - V_i) / V_0]$$

30 [0052] Los resultados se detallan en el Cuadro 2 más abajo.

Cuadro 2

Lote	E	F
Componente (%)		
Principio activo farmacéutico	1,8	1,8
Difosfato de calcio, dihidrato (Ecompress)	33,3	57,9
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	45,6	21,0
Croscarmelosa de sodio	1,8	1,8
Povidona	7,0	7,0
Agua purificada	c.s.	c.s.
Croscarmelosa de sodio	3,5	3,5
Sílice coloidal hidratada	3,5	3,5
Talco	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8

ES 2 730 678 T3

Densidad a granel de los gránulos (g/ml)	0,53	0,63
Densidad de compactación de los gránulos (g/ml) después de 1250 golpes	0,63	0,74
Índice de compresibilidad (%)	6,0	5,5
Caudal (g/s)	17,6	19,4

5 [0053] Como se puede ver en el Cuadro 2 más arriba, la densidad a granel de los gránulos del lote F era mucho más elevada que la de las formulaciones con dosis elevadas previamente estudiadas; por lo tanto, no fue posible llenar las cápsulas con los gránulos del lote F con la masa suficiente. En el lote E, sin embargo, se obtuvieron gránulos y cápsulas con propiedades similares a las de las formulaciones con dosis elevadas del Ejemplo 1. El lote E también presentó buenas propiedades de fluidez y compresibilidad.

Ejemplo 3

10 [0054] Se fabricaron tres lotes de cápsulas con diversas dosis a escala piloto utilizando las composiciones que se detallan en el Cuadro 3 más abajo. El lote H consiste en cápsulas con dosis bajas, el lote J consiste en cápsulas con dosis intermedias, y el lote L consiste en cápsulas con dosis elevadas.

15 [0055] Primeramente, el principio activo farmacéutico, el fosfato dicálcico, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y la povidona se mezclaron en las cantidades que figuran en el Cuadro 3 más abajo en un granulador mezclador de alto cizallamiento. El principio activo farmacéutico utilizado en estos ejemplos fue el 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina. Se añadió agua purificada a la mezcla, y esta se mezcló en un granulador mezclador de alto cizallamiento.

20 [0056] A continuación, los gránulos se secaron en un secador de lecho fluidificado. Los gránulos desecados se tamizaron. A continuación, los gránulos tamizados se mezclaron en un mezclador en V con la sílice coloidal hidratada y croscarmelosa de sodio restante que se detallan en el Cuadro 3. A continuación, se añadieron el estearato de magnesio y el talco, y se mezclaron. Las cápsulas se llenaron con las composiciones utilizando una máquina para llenar cápsulas.

25 [0057] Además, se prepararon dos lotes a escala de laboratorio, el lote G (dosis bajas) y el lote K (dosis elevadas), mediante el método que se detalla en el Ejemplo 2. Las composiciones de estos lotes se detallan en el Cuadro 3 más abajo.

30 [0058] Los gránulos, las composiciones y las cápsulas se evaluaron según se detalla en el Ejemplo 2, y los resultados se detallan en el Cuadro 3 más abajo. Además, la uniformidad de masa se evaluó con base en el peso individual de 20 cápsulas y la masa promedio, y se calculó la desviación típica. Estos resultados también se detallan en el Cuadro 3.

35 Cuadro 3

Lote	G	H	J	K	L
Componente (%)					
Principio activo farmacéutico	1,8	1,8	8,8	35,1	35,1
Fosfato dicálcico (Emcompress)	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	45,6	45,6	38,6	12,3	12,3
Croscarmelosa de sodio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Povidona	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Croscarmelosa de sodio	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Sílice coloidal hidratada	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Talco	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Densidad a granel de los gránulos (g/ml)	0,53	0,88	0,82	0,36	0,76

ES 2 730 678 T3

Densidad de compactación de los gránulos (g/ml después de 1250 golpes)	3,63	0,91	0,87	0,43	0,83
Índice de compresibilidad (%)	6,0	5,4	16,7	10,5	6,2
Caudal (g/s)	17,6	23,5	24,6	18	23,4
Uniformidad de masa (RSD%) de las cápsulas de tamaño 0	4,2	2,4	2,6	5,3	2,9

[0059] Los resultados que se detallan en el Cuadro 3 más arriba muestran que la mayoría de las propiedades de los lotes obtenidos a escala piloto mejoraron tras el aumento a escala del proceso (es decir, en comparación con los lotes que figuran en los Ejemplos 1-2 más arriba). Además, la densidad a granel, la densidad de compactación y el caudal, en particular, indican que se ha logrado un producto final con propiedades sorprendentemente superiores a las del principio activo farmacéutico. El principio activo farmacéutico utilizado en los lotes del presente ejemplo y los otros que se detallan en la presente memoria poseen una densidad a granel muy baja (<0,1 g/ml) y no presentan fluidez; mientras que los gránulos de algunos de los lotes presentes muestran densidades a granel superiores a los 0,8 g/ml (un aumento de más de un 800%) y un caudal superior a los 20 g/s. Incluso a dosis elevadas del principio activo farmacéutico (p. ej., aproximadamente un 35%) la densidad a granel mejoró notablemente: de menos de 0,1 g/ml a 0,76 g/ml.

Ejemplo comparativo 1

[0060] Se prepararon cinco cápsulas con dosis elevadas, primeramente, mezclando el principio activo farmacéutico, la primera cantidad de celulosa microcristalina, la primera cantidad de etilcelulosa y el almidón de maíz en las cantidades que se detallan en el Cuadro 4 en un mezclador de alto cizallamiento. El principio activo farmacéutico utilizado en estos ejemplos fue el 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina. Se añadió agua purificada a todas las mezclas, y estas se granularon.

[0061] A continuación, los gránulos se secaron en un secador de lecho fluidificado (Aeromat). Los gránulos desecados se tamizaron y, a continuación, se mezclaron con los componentes restantes que figuran en el Cuadro 4 en un mezclador de tambor de 1 L (Turbula). Las cápsulas se llenaron con la composición utilizando una máquina manual de llenado.

Cuadro 4

Lote:	CA	CB	CC	CD	CE
Componente (%)					
Principio activo farmacéutico	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1
Celulosa microcristalina	17,5		17,5		15,8
Etilcelulosa		1,8		1,8	1,8
Almidón de maíz	8,8	8,8	8,8	8,8	8,8
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Celulosa microcristalina	28,1	43,9			14,0
Etilcelulosa			28,1	43,9	14,0
Croscarmelosa de sodio	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Sílice coloidal hidratada	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Talco	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Densidad a granel de los gránulos (g/mL)	0,175	0,120	0,150	0,100	0,114
Densidad de compactación gránulos (g/mL) después de 10 golpes	0,177	0,124	0,156	0,103	0,118
1250 golpes	0,278	0,190	0,246	0,172	0,190
Fluidez de los gránulos	---	---	---	---	---
Densidad a granel de la mezcla final (g/mL)	0,210	0,210	0,195	0,190	0,185

ES 2 730 678 T3

Densidad de compactación de la mezcla final (g/mL) después de 10 golpes	0,217	0,217	0,203	0,200	0,197
1250 golpes	0,292	0,292	0,275	0,271	0,253
Fluidez de la mezcla final	+ - -	+ - -	+ - -	+ - -	+ - -

5 [0062] Los gránulos y las composiciones finales se evaluaron según se detalla en el Ejemplo 1 y los resultados se detallan en el Cuadro 4 más arriba. Las formulaciones mostraron una escasa mejora o ninguna en la densidad a granel, y unas propiedades de fluidez que iban de subóptimas a insuficientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende gránulos que comprenden 1-óxido de 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina y sales de este, donde la densidad a granel de la composición es superior a 0,2 g/ml.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, donde los gránulos además comprenden al menos un fosfato y/o al menos una polivinilpirrolidona.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2, donde el fosfato o los fosfatos se seleccionan de entre fosfato cálcico anhidro dibásico, fosfato cálcico dihidrato dibásico y fosfato cálcico tribásico, opcionalmente donde el fosfato o los fosfatos son fosfatos cálcicos dihidratos dibásicos.
- 20 4. La composición de la reivindicación 2, donde la polivinilpirrolidona o las polivinilpirrolidonas se seleccionan de entre povidona o copovidona, opcionalmente povidona.
- 25 5. La composición de cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende:
 - a. al menos un excipiente; y/o
 - b. un principio activo farmacéutico adicional.
- 30 6. La composición de la reivindicación 5, donde el excipiente o los excipientes se seleccionan de entre monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado de tipo I, triglicéridos de cadena media, estearato de calcio, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, preferentemente estearato de calcio, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, y más preferentemente estearato de magnesio.
- 35 7. La composición de la reivindicación 5, donde el excipiente o los excipientes se seleccionan de entre agar y carbonato de calcio.
- 40 8. Una formulación farmacéutica que comprende una composición según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 45 9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, donde la formulación es una forma farmacéutica seleccionada de entre comprimidos y cápsulas.
- 50 10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, donde la formulación es un comprimido que muestra una densidad aparente de 0,5 g/mL a 1,5 g/mL, o de 0,8 g/mL a 1,2 g/mL.
- 55 11. Una formulación farmacéutica según cualesquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde la formulación además comprende L-DOPA y un inhibidor periférico de la AADC.
- 60 12. Una formulación farmacéutica según cualesquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde el principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos están presentes en una cantidad de 1 mg o más, de 2,5 mg o más, de 5 mg o más, de 10 mg o más, de 20 mg o más, de 40 mg o más, de 50 mg o más, o de 100 mg o más, y la formulación farmacéutica es un comprimido o cápsula.
13. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 11, donde el inhibidor periférico de la AADC es carbidopa o benserazida.
14. La composición de cualesquiera de las reivindicaciones 2 a 7 donde:
 - a. el principio activo farmacéutico constituye de un 0,02% en peso a un 90% en peso, o de un 0,2% en peso a un 50% en peso de la composición; y/o
 - b. el fosfato o los fosfatos constituyen de un 0,5% en peso a un 99,5% en peso, o de un 10% en peso a un 80% en peso, o de un 20% en peso a un 60% en peso de la composición; y/o
 - c. la polivinilpirrolidona o las polivinilpirrolidonas constituyen de un 0,1% en peso a un 40% en peso, o de un 2% en peso a un 20% en peso, o de un 3% en peso a un 10% en peso de la composición; y/o
 - d. la densidad a granel de la composición es superior a 0,5 g/ml.