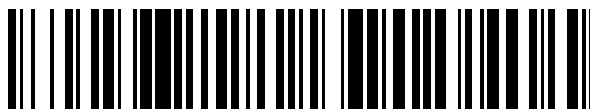


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 711**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015** **E 15001790 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 2957280**

54 Título: **Composición farmacéutica estable sólida de citisina y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

18.06.2014 PL 40860814

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

25.11.2019

73 Titular/es:

BONTEQUE CONSULTING LTD (100.0%)
Unit 60 28-29 The Broadway
London W5 2NP, GB

72 Inventor/es:

BERDZINSKA, KATARZYNA;
KIERONSKA, HANNA;
MILEWSKI, MAREK;
NAWROCKA, MALGORZATA y
KLEPCZYNSKA, MARTA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 732 711 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 estable sólida de citisina y proceso para la preparación de la misma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable sólida de citisina y proceso para la preparación de la misma.

La citisina es un alcaloide vegetal, cuyas propiedades farmacológicas se han citado desde la década de 1970. La descripción de la patente PL185934 mencionó que la citisina se había utilizado como analgésico "cititon" (fuente: Mashkovsky, M. D., "Medicine remedies", M., 1977, v.1, p.123). La descripción de la solicitud internacional WO8302892 A1 publicada en 1983 mencionaba que en Bulgaria se había fabricado la preparación llamada "Tabex",
10 que contenía citisina y preparaciones similares fabricadas en Yugoslavia denominadas "tabletas de Kuz manovich".

Existen medicamentos que contienen 1,5 mg de citisina en forma de comprimidos recubiertos con película y cápsulas duras para el tratamiento de la adicción a la nicotina. En la descripción de la solicitud EP1586320 se presenta una forma de dosificación sólida que contiene citisina que es una tableta recubierta con película, en la que el núcleo contiene lactosa, celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio. Las proporciones adecuadas entre lactosa y
15 celulosa microcristalina también se presentan como 1:2,0 a 1:2,5. La tableta preparada según la composición citada tenía mejor estabilidad y resistencia mecánica que las tabletas fabricadas anteriormente que contenían, por ejemplo, lactosa, almidón de trigo y bicarbonato de calcio. La solicitud EP1586320 no presenta el tipo de tecnología de fabricación utilizada para la preparación de las tabletas de citisina ni si es posible obtener tabletas que contengan 1,5 mg de citisina mediante un proceso de compresión directa y cumplan los requisitos presentados en la Farmacopea Europea.
20

Las tabletas presentadas en el ejemplo de la solicitud EP1586320 tenían uniformidad adecuada de la sustancia activa, pero no se reveló si la buena uniformidad era un efecto de la composición preparada o la elección apropiada del tamaño de partícula de la sustancia activa y los excipientes o la tecnología apropiadamente elegida. Todos estos parámetros pueden tener un impacto en la uniformidad del contenido de la sustancia activa.

25 En la solicitud polaca P.401676 se presenta una composición en forma de cápsula dura que contiene citisina micronizada en una cantidad de 0,1% a 5%, en donde todas las partículas tienen un diámetro menor a 10 µm. La composición contiene también de 40% a 60% de almidón de maíz y de 40% a 60% de celulosa microcristalina.

Antecedentes de la invención

30 Los productos medicinales deben cumplir con muchos requisitos de calidad, que garantizan la seguridad y eficacia de su uso en toda la vida útil. En caso de formas sólidas de dosificación para administración oral de productos de medicamentos los criterios de calidad importantes comprenden ensayo de la sustancia activa, uniformidad del contenido del principio activo y contenido de impurezas. En el caso de tabletas, también se requiere una resistencia mecánica apropiada.

35 Lograr el contenido uniforme de la sustancia activa en las tabletas fabricadas utilizando el método de compresión directa es problemático cuando la sustancia activa está presente en solo un pequeño porcentaje de la masa total de la tableta. En el proceso de mezclado de la mezcla seca se puede dar segregación o agregación de la sustancia activa. Además, la mezcla seca debe tener buenos parámetros tecnológicos (por ejemplo, fluidez), lo que permite mantener condiciones constantes en el proceso de formación de tabletas o encapsulación.

40 Lograr una mejor homogeneidad de la mezcla de tabletas es posible con el uso del proceso de granulación húmeda, que sin embargo es más complicado que el proceso de compresión directa. Además, la granulación húmeda en caso de sustancias higroscópicas de buena solubilidad en agua, como la citisina, puede estar relacionada con dificultades tecnológicas que surgen del aumento de la viscosidad de los gránulos y dificultades en la eliminación del agua.

A su vez, la granulación con el uso de disolventes orgánicos es menos preferible por razones ambientales, necesita equipos especiales en la línea de producción e impone la necesidad de probar disolventes residuales en el producto final.
45

Durante el desarrollo del producto de medicamento que contiene citisina, resultó que la preparación disponible comercialmente en forma de tabletas recubiertas con película no es estable en las condiciones de aumento de temperatura y humedad. Las tabletas después de sacarse de las ampollas se probaron a 30°C/65% de HR; 40°C/75% de HR, donde HR representa humedad relativa. Después de 28 días se observó una disminución significativa del contenido de la sustancia activa.
50

Los resultados del contenido de la sustancia activa en el producto "Tabex" después de 28 días de almacenamiento en condiciones específicas se resumieron en la tabla 1.

Tabla 1

Condiciones	Porcentaje de contenido declarado [%]	Cambio relativo del contenido declarado [%]
30°C/65% HR	84,7%	-12,3%
40°C/75% HR	67,4%	-30,1%

Sobre la base de las pruebas realizadas, se concluyó que la citisina contenida en el producto sometido a prueba experimenta degradaciones significativas en el medio ambiente de humedad incrementada.

- 5 Adicionalmente se realizaron estudios de compatibilidad entre el principio activo y diferentes excipientes. El compendio del contenido total de impurezas observadas en la mezcla de citisina micronizada con excipientes específicos se presentó en la tabla 2

Las mezclas se almacenaron a 50°C/75% HR durante 28 días.

Tabla 1.

Composición de la mezcla	Contenido de impurezas
Citisina + lactosa	77,1%
Citisina + celulosa silicificada microcristalina	2,3%
Citisina + celulosa microcristalina	1,7%
Citisina + fosfato de hidrógeno calcio	1,5%
Citisina + fumarato de estearil sodio	0,8%
Citisina + estearato de magnesio	0,5%
Citisina + dióxido de silicio coloidal	0,5%
Citisina + croscarmelosa de sodio	0,3%
Citisina + manitol	0,2%
Citisina + talco	0,2%
Citisina + almidón	0,1%
Citisina (sin ningún excipiente)	0,0%

10

Los estudios de compatibilidad revelaron que la lactosa (Lactopress 250SD) es altamente incompatible con citisina, lo que pone en duda la posibilidad de usar lactasa como excipiente en las tabletas que contienen citisina.

- 15 Se observó una incompatibilidad menor con celulosa silicificada microcristalina (Prosolv SMCC 50) e incluso con celulosa microcristalina (MCC PH101), fosfato de hidrógeno y calcio (Emcompress) y estearil fumarato de sodio (Pruv). Inesperadamente resultó que excipientes como: almidón (almidón 1500), talco, manitol (Parateck M100), croscarmelosa de sodio (Vivasol), dióxido de silicio coloidal (Aerosil) y estearato de magnesio fueron los más compatibles con citisina y no contribuyeron a una degradación significativa de citisina en condiciones de alta humedad.

La base de la presente invención fue el problema técnico de preparación de composiciones farmacéuticas estables sólidas que contienen citisina con la posibilidad de utilizar tecnología de compresión directa.

- 20 En particular, el objeto se logra mediante una composición según la reivindicación 1, y un proceso de la reivindicación 10. Realizaciones preferidas están sujetas a reivindicaciones dependientes.

Compendio de la invención

- 25 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica estable sólida de citisina en forma de tableta fabricada por compresión directa. Las composiciones fabricadas según la presente invención son estables durante el almacenamiento a largo plazo, también bajo un aumento de las condiciones de humedad.

Para la fabricación de la composición, los efectos anteriores pueden lograrse mediante el uso de la sustancia activa citisina después de haber elegido adecuadamente el tamaño de partícula y de 20% a 75% en peso de celulosa microcristalina, glidante y al menos un excipiente elegido del grupo que consiste en: manitol, dióxido de silicio coloidal, fosfato de hidrógeno y calcio.

- 5 Las composiciones preparadas de según la presente invención no contienen lactasa, por lo que tales composiciones se pueden usar en pacientes con intolerancia a la lactosa sin riesgo adicional de síntomas de trastornos gastrointestinales.

- 10 La alta conformidad del contenido de citisina en tabletas se logra preferiblemente usando citisina, que al menos 60% de las partículas tienen un tamaño de 10 μm a 200 μm . Preferiblemente, el tamaño medio de partícula de citisina d_{50} está en el intervalo de 10 μm a 30 μm , en donde particularmente preferible es al menos 90% de las partículas de citisina con un tamaño inferior a 80 μm (valor d_{90} inferior a 80 μm). El término "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio del volumen de las partículas. El diámetro medio en volumen de las partículas se calculó mediante el método de difracción con luz láser utilizando el aparato Malvern Mastersizer 2000. El valor d_{50} de 20 μm significa que el 50% de las partículas en volumen tienen un diámetro inferior a 20 μm . se logró particularmente alta uniformidad de la composición cuando el diluyente que tiene un tamaño de partícula promedio d_{50} dentro de un intervalo de 100 μm hace 150 μm . Particularmente preferible es cuando el diluyente que tiene un tamaño de partícula promedio de 100 μm está presente en una cantidad de al menos 20% de la masa de la composición.

- 15 Inesperadamente, también resultó que incluso el bajo contenido de agua en la sustancia activa (inferior a 2%) contribuye significativamente a reducir la estabilidad de las tabletas de citisina fabricadas mediante el método de compresión directa. Citisina utilizada en la presente invención contiene preferiblemente por debajo de 1% de agua. El contenido de agua más preferible en el principio activo es inferior a 0,5%.

El contenido de agua se determinó con los métodos descritos en la Farmacopea Europea 8.0 en el capítulo 2.2.32 "Loss on drying" o con el método de Karl-Fischer descrito en el capítulo 2.5.12, "Water: Semi-Micro Determination". El contenido de agua en las tabletas preparadas según la presente invención no excedió el 1%.

- 20 Las composiciones obtenidas según la presente invención tienen una alta uniformidad de contenido de citisina y cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea 8.0 descritos en los capítulos 2.9.6, "Uniformity of content of single-dose preparations" y 2.9.40, "Uniformity of dosage units".

Descripción detallada de la invención.

La composición según la presente invención comprende preferiblemente:

- 30 a) de 0,1% a 3% en peso de la sustancia activa;
- b) de 20% a 75% en peso de celulosa microcristalina;
- c) de 20% al 77,5% en peso del diluyente elegido de un grupo que comprende manitol, dióxido de silicio coloidal, fosfato de hidrógeno y calcio;
- d) de 0% a 10% en peso de aglutinante;
- 35 e) de 0% a 5% en peso de desintegrante;
- f) de 0% a 2% en peso de agente antiadherente;
- g) de 0,1% a 2,5% de glidante.

La tableta individual preparada según la presente invención contiene preferiblemente 1,5 mg de citisina.

- 40 Preferiblemente, la formulación según la presente invención comprende al menos un diluyente, que es adecuado para la compresión directa. Los diluyentes preferibles son manitol, celulosa silicificada microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio, almidón. Aparte del diluyente utilizado, la composición comprende opcionalmente un aglutinante. Los aglutinantes se seleccionan del grupo que comprende sustancias tales como celulosa en polvo, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa. El contenido del aglutinante está en el intervalo de 0% a 10% en peso. El contenido total del diluyente y el aglutinante está preferiblemente en el intervalo de 90% a 98,5% en peso. Es preferible para la preparación de la composición según la presente invención usar una mezcla para la cual la proporción entre celulosa microcristalina y manitol es de 1:4 a 1:2.

Opcionalmente, la composición según la presente invención comprende un agente antiadherente. El agente antiadherente se elige preferiblemente de un grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, sílice pirofílica hidrófila (Aerosil 200), talco. El contenido del agente antiadherente está preferiblemente en de un intervalo de 0% a 2%.

- 50 Preferiblemente, la composición según la presente invención comprende al menos un glidante elegido de un grupo que comprende sustancias tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, behenato

de glicerilo. El contenido total de glidante está preferiblemente en un intervalo de 0,1% a 2,5%. Opcionalmente, se agrega glidante en dos etapas, y entre las etapas se tamiza la mezcla resultante.

Opcionalmente, la composición comprende al menos un desintegrante. Como desintegrante se pueden usar los excipientes típicos utilizados para este propósito, entre los que se incluyen: croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa sódica reticulada), povidona (polivinilpirrolidona reticulada), glicolato sódico de almidón, almidones tales como almidón de maíz y almidones modificados. El contenido de desintegrante está preferiblemente dentro de un intervalo de 0% a 5% en peso.

La composición según la presente invención contiene opcionalmente otros aditivos, tales como agentes de enmascaramiento del sabor, pigmentos, sabores y otras sustancias conocidas por los especialistas, que se agregan a la composición en una cantidad de hasta varios por ciento sin un cambio significativo de las propiedades fisicoquímicas de la composición.

El efecto favorable que es el resultado de la presente invención es obtener mezcla seca de citisina y excipientes con buenas propiedades tecnológicas. Las mezclas obtenidas tienen buena fluidez y son adecuadas para la preparación de formas de dosificación sólidas de citisina para uso oral, como tabletas, tabletas recubiertas con película, cápsulas y también en forma de polvos para preparación de suspensiones orales o polvos para la preparación de disoluciones orales en sobres.

En una realización particular de la presente invención, se usa una etapa de secado adicional para las tabletas fabricadas, lo que disminuye la cantidad de impurezas que se forman durante el almacenamiento de la tableta.

En otra realización de la presente invención, las tabletas obtenidas se colocan en un recipiente de plástico, donde ya está presente el desecador, lo que además disminuye la cantidad de impurezas que se forman durante el almacenamiento de la tableta.

Las composiciones preparadas según la presente invención se caracterizan por el bajo nivel de impurezas y la alta estabilidad en un largo período de almacenamiento. Las composiciones preparadas según la presente invención y almacenados en recipientes de plástico con desecantes o en ampollas hechas de cloruro de polivinilo, polietileno o policlorotrifluoroeteno son estables durante al menos un año en condiciones de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

Se tamizó citisina a través de un tamiz de 0,2 mm y se pesó. Las materias primas restantes después del pesaje se tamizaron a través de un tamiz de 0,75 mm. Se mezclaron citisina y 1/3 de la cantidad de manitol en un mezclador de baja velocidad durante 15 minutos. Luego se añadió la cantidad restante de manitol seguido de celulosa microcristalina y se mezcló durante 15 minutos. Se añadió estearato de magnesio a la mezcla obtenida y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla resultante se usó para la preparación de tabletas en una prensa rotatoria, utilizando punzones cóncavos de 7 mm de diámetro. La masa objetivo de la tableta fue de 100 mg y una dureza superior a 40N. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

Receta	[%] peso
Citisina	1,5
Manitol	62,5
Celulosa microcristalina	35,0
Estearato de magnesio	1,0

Se obtuvieron tabletas que tienen 1,51 mg/tableta del contenido medio de citisina con coeficiente de varianza RSD 5,9%.

Ejemplo 2

Se utilizó el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, pero las proporciones de los ingredientes se cambiaron según la tabla 4. Se obtuvieron tabletas que tenían 1,52 mg/tableta del contenido medio de citisina con coeficiente de varianza RSD 5,6%.

Tabla 4

Receta	[%] peso
Citisina	1,51
Manitol	49,49
Celulosa microcristalina	48,00
Estearato de magnesio	1,00

Ejemplo 3

La citisina se tamizó a través de un tamiz de 0,16 mm y se pesó. Las materias primas restantes después del pesaje se tamizaron a través de un tamiz 0,75 mm. Se mezclaron citisina, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal en un mezclador de baja velocidad durante 15 min. Luego se añadió manitol y se continuó la mezcla durante 15 min. Se añadió estearato de magnesio a la mezcla obtenida y se mezcló durante 3 min. La mezcla resultante tenía buena fluidez y se usó para la formación de tabletas en una prensa rotatoria, utilizando punzones cóncavos de 7 mm de diámetro. La masa objetivo de la tableta fue de 100 mg y una dureza superior a 40N. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 5.

Tabla 5

Receta	[%] peso
Citisina	1,5
Manitol	32,0
Celulosa microcristalina	62,5
Dióxido de silicio coloidal	1,0
Croscarmelosa de sodio	2,0
Estearato de magnesio	1,0

Ejemplo 4

Se pesó citisina micronizada con un tamaño medio de partícula d_{50} por debajo de 20 μm . Las materias primas restantes se tamizaron a través de un tamiz de 0,75 mm. El 50% del manitol se tamizó directamente al mezclador MicroGral Duo de alto cizallamiento, luego se añadió citisina mezclada manualmente con hidroxipropilmetilcelulosa y se mezcló a 50 rpm durante 5 min. A la mezcla obtenida se le añadió la cantidad restante de manitol y se mezcló durante 5 minutos a 100 rpm (cortadora 500 rpm), y luego se agregó la cantidad total de celulosa microcristalina y la mezcla se continuó durante 10 min a 200 rpm (cortadora 500 rpm). Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 3 minutos en una licuadora cúbica de baja velocidad. La mezcla resultante se usó para la formación de tabletas en una prensa rotatoria. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 6.

Tabla 6

Receta	[%] peso
Citisina micronizada	1,5
Manitol	72,5
Celulosa microcristalina	20,0
Hidroxipropilmetil celulosa	5,0
Estearato de magnesio	1,0

Se obtuvieron tabletas con una dureza de 111 N, con una masa media de 100,5 mg y un contenido de agua de 1,44 mg/tableta, con un coeficiente de varianza RSD 2.7%.

Ejemplo 5

Se tamizó citisina a través de un tamiz de 0,2 mm y se pesó la cantidad del lote a partir de la fracción inferior a 0,2 mm. Se pesaron celulosa silicificada microcristalina y fosfato de hidrógeno de calcio, seguido de tamizado a través de un tamiz de 0,75 mm. Los ingredientes mencionados anteriormente (incluido el 50% de celulosa silicificada microcristalina) se mezclaron en porciones en un mezclador MicroGral Duo de alto cizallamiento a 50 rpm durante 5 min. Se añadió citisina a la mezcla obtenida, seguido de la cantidad restante de celulosa silicificada microcristalina y la mezcla se mezcló durante 10 min a 200 rpm (cortadora 1.000 rpm). Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezcló durante 5 minutos en el mismo mezclador (velocidad de mezcla 200 rpm, cortadora 1.000 rpm). La mezcla resultante se usó para la preparación de tabletas en una prensa rotatoria. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 7.

Tabla 7

Receta	[%] peso
Citisina (fracción tamizada < 0,2 mm)	1,5
Celulosa silicificada microcristalina	77,5
Fosfato de hidrógeno calcio	20,0
Estearil fumarato de sodio	1,0

Se obtuvieron tabletas con una dureza de 62 N, con una masa media de 100,7 mg y contenido de citisina de 1,50 mg/tableta, con coeficiente de varianza RSD 1,8%.

Ejemplo 6

Se pesó la citisina micronizada con un tamaño de partícula promedio d_{50} de 20 μm . Las materias primas restantes se pesaron y se tamizaron a través de un tamiz de 0,75 mm. El 70% del manitol se mezcló con citisina en un mezclador MicroGral Duo de alto cizallamiento durante 5 min a 50 rpm, luego la cantidad restante de manitol se añadió y se mezcló otros 5 min a 50 rpm. Se añadió celulosa microcristalina y se mezcló durante 10 minutos a 200 rpm (cortadora 500 rpm). Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 5 minutos en un mezclador cúbico de baja velocidad. La mezcla resultante se usó para la preparación de comprimidos en una prensa rotatoria que utiliza punzones cóncavos de 6 mm. La masa objetivo de la tableta fue de 100 mg y una dureza superior a 40 N. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 8.

Tabla 8

Receta	[%] peso
Citisina micronizada	1,5
Manitol	62,5
Celulosa microcristalina	35,0
Estearato de magnesio	1,0

Se obtuvieron tabletas con un contenido medio de citisina de 1,53 mg/tableta, con coeficiente de varianza RSD 3.4%.

Ejemplo 7

Se pesó citisina micronizada con un tamaño de partícula promedio d_{50} de 20 μm . Las materias primas restantes se pesaron y tamizaron a través de un tamiz de 0,75 mm. El 50% de la cantidad de manitol se tamizó a un mezclador MicroGral Duo de alto cizallamiento, se añadió citisina y se mezcló durante 5 min a 50 rpm. La cantidad restante de manitol y celulosa microcristalina se añadió y se mezcló durante 5 min a 100 rpm (cortadora 500 rpm). Se añadió estearato de magnesio a la mezcla obtenida y se mezcló durante 5 min en una mezcladora cúbica de baja velocidad. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 9. La mezcla tenía buenas propiedades tecnológicas. El índice de Hausner fue de 1,31 y el índice de Carr de 23,4%.

Tabla 9

Receta	[%] peso
Citisina	1,5
Manitol	77,5
Celulosa microcristalina	20,0
Estearato de magnesio	1,0

Se obtuvieron tabletas con un contenido medio de citisina de 1,46 mg/tableta, con coeficiente de varianza RSD 3.8%.

Ejemplo 8

- 5 Se pesó la citisina micronizada con un tamaño de partícula promedio d_{50} de 20 μm . Se pesaron las materias primas restantes. Se añadieron celulosa microcristalina, citisina e hidroxipropilmetilcelulosa en una mezcladora cúbica de baja velocidad y se mezclaron durante 15 min. La mezcla obtenida se tamizó a través de un tamiz de 0,75 mm. Se añadió manitol tamizado a través de un tamiz de 0,75 mm a la mezcla y se mezcló durante 20 min. Se añadió behenato de glicerilo tamizado a través de un tamiz de 0,75 mm a la mezcla y se mezcló durante 10 min. La mezcla obtenida se tamizó a través de un tamiz de 0,75 mm. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 5 min. La mezcla tenía buenas propiedades tecnológicas. Las proporciones de los ingredientes se presentan en la tabla 10. La mezcla tenía buenas propiedades tecnológicas. El índice de Hausner fue de 1,31 y el índice de Carr de 23,4%.

Tabla 10

Receta	[%] peso
Citisina	1,5
Manitol	75,5
Celulosa microcristalina	20,0
Behenato de glicerilo	2,5
Estearato de magnesio	0,5

- 15 Se obtuvieron tabletas con un contenido medio de citisina de 1,47 mg/tableta, con coeficiente de varianza RSD 1.7%. La pérdida por secado de las tabletas a 105°C fue de 1,20%.

Las tabletas resultantes se deshumidificaron en el aparato O'Hara. La pérdida en el secado se probó con un analizador de humedad halógeno. Los siguientes parámetros se utilizaron para el proceso de deshumidificación. Rotación de tambor: modo jog 3 rpm, temperatura de secado: 50°C, caudal de aire: 250 m³/h, tiempo de secado 2 h.

- 20 Después del proceso de secado, las tabletas se probaron para determinar la pérdida en el secado a 105°C, con un resultado de 0,75%.

Ejemplo 9 (para entender mejor la invención)

La composición preparada según el ejemplo 7 se encapsula manualmente en cápsulas duras de gelatina. El contenido de citisina en una sola cápsula está en un intervalo de 1,40-1,60 mg.

- 25 Ejemplo 10

Las tabletas preparadas según el ejemplo 7 se agruparon en varias partes y se colocaron en cámaras de prueba de estabilidad climática en condiciones: 40°C/75% de humedad relativa y 50°C/75% de humedad relativa. La primera parte fue embalada en ampollas. La segunda parte se envasó de forma analógica como la primera parte, pero antes de envasar las tabletas se almacenaron en bolsas de polietileno doble con desecador durante 14 días.

- 30 La tercera parte se envasó en HDEP con desecador. Las tabletas a granel preparadas según el ejemplo 7 también se colocaron en cámaras.

ES 2 732 711 T3

Los resultados de las pruebas de estabilidad del contenido de citisina y el contenido de impurezas en las tabletas después de 28 días de almacenamiento se presentaron en la tabla 11 y 12.

Tabla 11

Tiempo	Inicio	Día 28			
Envasado	En lote	Ampollas sin desecador		Ampollas con desecador	
Condiciones	-	40°C 75%HR	50°C 75%HR	40°C 75%HR	50°C 75%HR
Contenido de citisina	97,2%	96,6%	92,0	95,6	94,3%
Suma de impurezas	< 0,05%	0,17%	1,64%	<0,05%	0,16%

5

Tabla 12

Tiempo	Inicio	Día 28	
Envasado	En lote	Contenedor HDEP con desecador	
Condiciones	-	40°C 75%HR	50°C 75%HR
Contenido de citisina	97,2%	97,1%	98,7%
Suma de impurezas	<0,05%	<0,05%	0,05%

Ejemplo comparativo con el uso de la mezcla que no comprende celulosa microcristalina

Se pesó citisina micronizada con un tamaño de partícula medio d_{50} de 20 μm . El resto de las materias primas se pesaron y luego se tamizaron a través de un tamiz de 0,75 mm. Se añadió citisina al mezclador Microgral Duo de alto cizallamiento, seguido de almidón y manitol y se mezcló durante 10 min a 100 rpm. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 3 min. Las proporciones de los ingredientes utilizados se presentan en la siguiente tabla:

10

Receta	[%] peso
Citisina	1,5
Manitol	62,5
Almidón	35,0
Estearato de magnesio	1,0

Se obtuvo la mezcla con buenas propiedades tecnológicas. La mezcla tiene una fluidez satisfactoria. La mezcla se usó para la preparación de tabletas, produciendo tabletas con un contenido medio de citisina de 1,41 mg/tableta, con un coeficiente de varianza RSD de 1,2%. La dureza de las tabletas fue de 29 N, que era demasiado bajo.

15

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida que comprende citisina como sustancia activa, caracterizada por que dicha composición no contiene lactasa y comprende de 20% a 75% en peso de celulosa microcristalina, glidante y al menos un producto farmacéuticamente aceptable elegido del grupo que comprende: manitol, dióxido de silicio coloidal, fosfato de hidrógeno y calcio, en el que al menos 60% de las partículas de citisina tienen un tamaño de 10 μm a 200 μm , y la composición farmacéutica se encuentra en una forma de tableta fabricada método de compresión directa.
2. Composición según la reivindicación 1, que contiene citisina que tiene un tamaño medio de partícula d_{50} en el intervalo de 10 μm a 30 μm .
3. Composición según la reivindicación 2, que comprende citisina que tiene un tamaño de partícula d_{90} por debajo de 80 μm .
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el contenido de agua en dicha composición es inferior a 1%.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:
 - a) de 0,1% a 3% en peso de la sustancia activa;
 - b) de 20% a 75% en peso de celulosa microcristalina;
 - c) de 20% a 77,5% en peso de diluyente;
 - d) de 0% a 10% en peso de aglutinante;
 - e) de 0% a 5% en peso de desintegrante;
 - f) de 0% a 2% en peso de agente antiadherente;
 - g) de 0,1% a 2,5% de glidante.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el agente antiadhesivo se elige de un grupo que comprende: dióxido de silicio conoidal, sílice pirófila hidrófila, talco.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el glidante se elige de un grupo que comprende: ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene 1,5 mg de citisina en una sola tableta.
10. Un proceso de fabricación de la composición farmacéutica sólida que contiene citisina como una sustancia activa según la reivindicación 1, caracterizada por que:
 - a) la citisina, que al menos el 60% de las partículas tiene un tamaño de 10 μm a 200 μm , inicialmente se mezcla con celulosa microcristalina que representa de 20% a 75% del peso total de la mezcla final y, opcionalmente, con los diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes antiadhesivos;
 - b) la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz;
 - c) el diluyente elegido de un grupo que comprende: manitol, fosfato de hidrógeno y calcio, se agrega dióxido de silicio coloidal;
 - d) el glidante elegido de un grupo que comprende: ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio y se mezcla de 1 a 15 minutos;
 - e) opcionalmente, la mezcla resultante se tamiza, la segunda parte del glidante elegido de un grupo que comprende: ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio se agrega y se mezcla de 1 a 15 minutos;
 - f) la mezcla obtenida se forma tabletas mediante el proceso de compresión directa.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que las tabletas obtenidas se deshumidifican adicionalmente hasta alcanzar un contenido de agua por debajo de 1%.
12. El proceso según la reivindicación 10 u 11, en el que las tabletas obtenidas se envasan en un recipiente de plástico, que proporciona la protección frente a humedad.

13. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición está en una forma de preparación para uso oral.