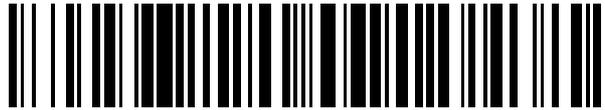


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 801**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016 PCT/EP2016/067469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 16741934 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3331501**

54 Título: **Formulación gastro-resistente que contiene posaconazol**

30 Prioridad:

08.08.2015 IN 2440DE2015
26.02.2016 IN 201611006795
26.02.2016 IN 201611006796

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2020

73 Titular/es:

ALFRED E. TIEFENBACHER (GMBH & CO. KG)
(100.0%)
Van-der-Smissen-Strasse 1
22767 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

PRATHAP, VAMSHI RAMANA;
KALAMATA, VENKATASIMHADRI NAIDU;
RALLABANDI, BALA RAMESHA CHARY;
KATAKAM, VINAY KUMAR y
SCHLEHAHN, HENDRIK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 801 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

Formulación gastro-resistente que contiene posaconazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica gastro-resistente que comprende posaconazol.

5 El posaconazol es un fármaco antifúngico triazólico comercializado bajo el nombre comercial de Noxafil® como un disolución para inyección, suspensión oral y comprimido gastro-resistente para el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas invasivas. Noxafil® se indica en particular para la profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes con inmunosupresión grave, tal como receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas con una enfermedad de injerto contra huésped y en pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia prolongada debido a quimioterapia. La suspensión oral está indicada para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea.

10 El posaconazol es un polvo blanco con una baja solubilidad en agua, de esta manera la biodisponibilidad del posaconazol se mejora significativamente en la suspensión oral cuando se co-administra con comida. Por esta razón, la suspensión oral se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida completa para mejorar la absorción oral del fármaco. El comprimido gastro-resistente tiene una mejor biodisponibilidad y se puede administrar con independencia de los alimentos.

15 Como es sabido, el comportamiento en disolución de un fármaco depende de su estado sólido. Las distintas formas cristalinas de un fármaco muestran normalmente perfiles de disolución diferentes, de esta manera las formas amorfas son normalmente mucho más solubles que sus homólogos cristalinos. Además, la estabilidad química y física de un fármaco depende de su estado sólido. Bastante a menudo, las formas cristalina o amorfa metaestable de un fármaco se tienen que estabilizar en la composición farmacéutica para prevenir la degradación química y la interconversión de las formas cristalina/recristalización de la forma amorfa y, por tanto, prevenir fluctuaciones en la biodisponibilidad.

20 La Patente WO 99/18097 describe las formas cristalinas I, II y III del posaconazol. La forma I es la más estable que no se convierte en ninguna otra forma cristalina bajo condiciones normales de almacenamiento o bajo condiciones de estrés específicas. Las formas cristalinas II y III se convierten en la forma I a temperaturas entre 100 y 125°C.

25 La Patente WO 2009/147075 describe la forma cristalina Y del posaconazol. La forma Y es tan estable como la forma I pero tiene una mejor solubilidad, lo que da como resultado una mejor biodisponibilidad.

30 La Patente WO 2010/000668 presenta una forma cristalina IV de posaconazol que tiene una mejor estabilidad en una suspensión acuosa y una mejor solubilidad en agua que la forma I debido a un tamaño de partícula más pequeño y, por tanto, mayor área de superficie específica. La forma cristalina IV se puede emplear directamente para una composición farmacéutica, es decir, sin necesidad de reducir el tamaño de partícula mediante micronización.

35 La Patente WO 2011/158248 describe la forma cristalina V de posaconazol, mientras que la Patente WO 2011/003992 describe las formas cristalinas II-S de las otras formas cristalinas, en particular se puede obtener la forma cristalina IV.

40 Como un planteamiento alternativo para superar los problemas de solubilidad encontrados con posaconazol, la Patente WO 98/00113 sugiere una composición farmacéutica que comprende una disolución sólida del fármaco dentro de un polímero. La disolución sólida se prepara mediante la disolución del fármaco y un polímero soluble en un disolvente orgánico adecuado, seguido de la eliminación del disolvente, o mediante la disolución del fármaco en un disolvente orgánico adecuado y añadiendo un polímero insoluble, seguido de la absorción de la disolución en una matriz polimérica insoluble. Preferiblemente, el polímero es povidona o crospovidona.

45 La Patente WO 2009/129301 describe una disolución sólida de posaconazol dentro de succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) mediante secado por pulverización de una disolución que contiene el fármaco y el polímero. Se sugiere además que las disoluciones sólidas se pueden preparar mediante el empleo de extrusión de fusión en caliente (HME, de sus siglas en inglés).

50 La Patente WO 2009/129300 describe la preparación de una disolución sólida que contiene posaconazol dentro de un derivado de hidroxipropil metilcelulosa, preferiblemente HPMCAS. Se ha encontrado que el posaconazol forma una disolución con el polímero comportándose como un eutéctico que tiene un punto de fusión por debajo del punto de fusión del fármaco (aproximadamente 169°C). Por tanto, el uso de los derivados de hidroxipropil metilcelulosa para la preparación de la disolución sólida minimiza la composición térmica y la oxidación del posaconazol durante la preparación en comparación con los procesos que utilizan polímeros con puntos de fusión más altos. La Patente WO 2009/129300 sugiere además que la disolución sólida puede contener adicionalmente un plastificante y un antioxidante.

CN 104721141 describe una dispersión sólida de posaconazol en una mezcla que contiene, por ejemplo, poli(butilmetacrilato)/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato) 1:2:1 (Eudragit®E100) y copovidona o copolímero de injerto polivinilcaprolactama/polivinilacetato/polietilenglicol (Soluplus®).

5 A la vista del estado descrito anteriormente, el objetivo subyacente de la presente invención era la provisión de una composición farmacéutica, en la que posaconazol fuera estable física y químicamente. Este objetivo se obtiene mediante el objeto de estudio como se define en las reivindicaciones.

10 La composición farmacéutica de la presente invención es una composición farmacéutica gastro-resistente. Las formulaciones gastro-resistentes se diseñan para liberar el fármaco en los intestinos. Según la Farmacopea Europea 8.0, las formas de dosificación gastro-resistentes son formas de dosificación de liberación sostenida que están destinadas a resistir en el fluido gástrico y a liberar su fármaco o fármacos en el fluido intestinal. La gastro-resistencia minimiza el efecto de la comida en la composición farmacéutica de la presente invención y, por lo tanto, mejora la biodisponibilidad del fármaco. La composición farmacéutica gastro-resistente de la presente invención comprende posaconazol disperso molecularmente en una mezcla que contiene un polímero entérico y un polímero no entérico, en donde la mezcla se prepara mediante extrusión de fusión en caliente, y en donde la composición
15 contiene un antioxidante.

20 El polímero entérico se selecciona preferiblemente de hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HPMCP, disponible, por ejemplo, como HP-50 o HP-55 en Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Japón), hidroxipropil metilcelulosa succinato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMCAS, disponible por ejemplo, como AQOAT® de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Japón), polivinilacetato ftalato (PVAP), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato tereftalato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato acetato de metilcelulosa, ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:1 (por ejemplo, disponible como Eudragit® L 100 de Evonik, Alemania) poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:2 (por ejemplo, disponible como Eudragit® S 100 de Evonik, Alemania) y poli(ácido metacrílico/acrilato de metilo) (por ejemplo, disponible como Kollicoat® MAE de BASF SE, Alemania). Según una realización preferida de la presente invención, el polímero entérico es un ácido derivado del ácido polimetacrílico seleccionado de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo).

30 La composición farmacéutica de la presente invención contiene un polímero no entérico que se selecciona preferiblemente de polivinilpirrolidona (povidona), poli(vinilpirrolidona/vinilacetato) (copovidona), copolímero de injerto polivinilcaprolactama/polivinilacetato/polietilenglicol, copolímero de injerto de polietilenglicol/alcohol polivinílico, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, poli(acrilatos, polimetacrilatos, polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, alcohol polivinílico, alcohol de polivinilo saponificado parcialmente, hidroxistearato de macroglicol, polietilenglicol, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa y maltodextrinas.

35 Según la presente invención, la composición farmacéutica contiene un antioxidante. Preferiblemente, el antioxidante está contenido en la mezcla que comprende posaconazol, el polímero entérico y el polímero no entérico. Ejemplos de antioxidantes incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), metabisulfito sódico o potásico, bisulfito sódico, sulfito sódico, tiosulfato sódico, cisteína, acetilcisteína, metionina, glutatión, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido ascórbico y sus derivados como ascorbato sódico, palmitato de ascorbilo, tocoferol y sus derivados, succinato de tocoferilo, tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), y galato de propilo. Preferiblemente, el
40 antioxidante es galato de propilo. Normalmente, el antioxidante está presente en la composición en una cantidad de 0,001-2% en peso, preferiblemente 0,01-1% en peso. Opcionalmente la composición farmacéutica de la presente invención contiene además un antioxidante sinérgico, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

45 La mezcla contenida en la composición de la presente invención puede contener opcionalmente un plastificante monomérico, por ejemplo, citrato de trietilo, triacetina, dibutil sebacato, dietil ftalato, glicerilmonoestearato, glicerina y propilenglicol.

50 El posaconazol tiene un punto de fusión de 170-172°C, pero se degrada a temperaturas por encima de 160°C. Por tanto, la extrusión de fusión en caliente empleada para la preparación de la composición farmacéutica gastro-resistente de la presente invención se tiene que realizar a temperaturas por debajo de 160°C. Preferiblemente, la extrusión de fusión en caliente se realiza a una temperatura de 40-160°C, más preferido a una temperatura de 120-150°C. La extrusión de fusión en caliente se tiene que llevar a cabo a una temperatura que permita la disolución del posaconazol empleado como material de partida dentro de la mezcla del polímero entérico y del polímero no entérico. En principio, se puede utilizar cualquier forma cristalina de posaconazol, así como la forma amorfa, para la
55 preparación de la composición farmacéutica gastro-resistente de la presente invención.

La temperatura de la extrusión de fusión en caliente se puede disminuir cuando se emplee la mezcla de un polímero entérico y un polímero no entérico, para que sea posible procesar los polímeros con temperaturas de transición vítrea relativamente altas. Además, el polímero no entérico, en particular polivinilpirrolidona, poli(vinilpirrolidona/vinilacetato) y copolímero de injerto polivinilcaprolactama/polivinilacetato/polietilenglicol, pueden

servir como potenciadores de la solubilidad de posaconazol y pueden evitar la recristalización del fármaco durante la disolución en los intestinos. Por otra parte, como la extrusión de fusión en caliente funciona a temperaturas relativamente bajas, es posible emplear antioxidantes relativamente volátiles como BHA y BHT, así como antioxidantes que se degradan a temperaturas de procesamiento superiores a 140°C, por ejemplo, metabisulfito de sodio.

Normalmente, el material extruido contiene el polímero entérico y el polímero no entérico en una proporción de peso de 6:1 a 1:1, preferiblemente de 4:1 a 2:1, y más preferiblemente de 3:1 a 2,5:1. Además, la proporción de peso de posaconazol para el contenido del polímero total del material extruido es de 1:1 a 1:5, preferiblemente de 1:2 a 1:4, y más preferido de 1:2 a 1:2,5. Según una realización preferida de la presente invención el polímero entérico es poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo) y el polímero no entérico se selecciona de poli(vinilpirrolidona/vinilacetato, polietilenglicol, hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona.

Se ha encontrado que la presencia de un alcohol del azúcar en la mezcla que se somete a extrusión de fusión en caliente puede incrementar la estabilidad química de posaconazol y también la procesabilidad, en particular, si está presente un polímero ácido como poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo). Alcoholes del azúcar preferidos son xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, isomaltosa, lactitol y eritritol.

La composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente un material granulado, de esta manera los gránulos se pueden recubrir con un polímero entérico. Se prefiere que el recubrimiento entérico de los gránulos y el constituyente del polímero entérico de los gránulos comprenda el mismo polímero entérico. Según una realización preferida, los gránulos consisten en posaconazol, un polímero entérico, un polímero no entérico, un antioxidante y, opcionalmente, un alcohol del azúcar y/o un plastificante.

Los gránulos se pueden llenar dentro una cápsula o se pueden comprimir en un comprimido. El comprimido, que se prepara opcionalmente mediante compresión de los gránulos con cubierta entérica de la presente invención, se pueden recubrir también con un polímero entérico o con un recubrimiento de liberación inmediata.

La cápsula o comprimido de la presente invención puede contener excipientes farmacéuticos adicionales como componentes extragranulares, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio, lactosa (anhidra o monohidrato), y carbonato cálcico. Como aglutinantes se pueden emplear metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), almidón pregelatinizado, povidona y copovidona. Ejemplos de desintegrantes que se pueden emplear incluyen croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, polivinilpolipirrolidona (crospovidona) y hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC). Como deslizantes se pueden emplear dióxido de silicio, talco y similares, mientras que estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio y dibehenato de glicerol son ejemplos de lubricantes adecuados.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar la presente invención.

Ejemplos

La extrusión de fusión en caliente se realizó con un extrusor de fusión en caliente Twin-screw Pharma 11 de Thermo Fisher Scientific Inc. El sistema de recubrimiento de película empleado fue Opadry II® 85F520152 amarillo que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol/macrogol, talco y óxido de hierro amarillo.

Los ejemplos de referencia 1-5, 10a y 14c están fuera del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo de referencia 1

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	150
Polietilenglicol 1450 (Macrogol 1450)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	25
Sorbitol (Neosorb® P 100 T)	20
Peso total después de HME	325
Etapa-B: (Mezclado y lubricación)	
Gránulos HME de posaconazol	325
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	60
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	165

ES 2 759 801 T3

Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa sódica	42
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-C: (Recubrimiento)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

Proceso:

- 5 El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio, la croscarmelosa sódica, y el estearil fumarato de sodio se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo de referencia 2

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	150
Polietilenglicol 1450 (Macrogol 1450)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	25
Sorbitol (Neosorb® P 100 T)	20
Peso total después de HME	325
Etapa B: (Recubrimiento entérico mediante granulación por pulverización)	
Kollicoat® MAE 100P	10
Polietilenglicol 400	2
Agua, purificada	c.s.p.
Peso total de los gránulos	337
Etapa-C: (Recubrimiento y lubricación)	
Gránulos HME de posaconazol	337
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	60
Celulosa microcristalina (Comprecel M 102D+)	153
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa sódica	42
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-D: (Recubrimiento)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

10 Proceso:

El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron, y después se sometió a extrusión por fusión en caliente. El extruido se molió y se recubrió con el material de la etapa B mediante granulación por pulverización. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio, la

ES 2 759 801 T3

croscarmelosa sódica, y el estearil fumarato de sodio de la etapa C se tamizaron y mezclaron con el extruido con recubrimiento entérico. La mezcla se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo de referencia 3

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	150
Polietilenglicol 4000 (Macrogol 4000)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	25
Peso total después de HME	305
Etapa B: (Lubricación y compresión)	
Gránulos HME de posaconazol	305
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	103
Celulosa microcristalina (Comprecel M 102D+)	105,5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	24
Croscarmelosa sódica	60
Estearato de magnesio	2,5
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-C: (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

5

Proceso:

El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio, la croscarmelosa sódica, y el estearil fumarato de sodio de la etapa B se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

10

Ejemplo de referencia 4

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162
Polietilenglicol 1450 (Macrogol 1450)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50
Xilitol (Xylisorb® 90)	20
Peso total después de HME	362
Etapa-B: (Lubricación y compresión)	
Gránulos HME de posaconazol	362
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	60
Celulosa microcristalina (Comprecel M 102D+)	128
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4

ES 2 759 801 T3

Croscarmelosa sódica	42
Etapa-C: (Lubricación)	
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-D: (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

Proceso:

- 5 El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa poco sustituida, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio, y la croscarmelosa sódica de la etapa B se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo de referencia 5

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162
Polietilenglicol (Carbowax™ Sentry™)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50
Xilitol (Xylisorb® 90)	20
Peso total después de HME	362
Etapa-B: (Lubricación y compresión)	
Gránulos de posaconazol HME	362
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	113
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa de sodio	42
Etapa-C: (Lubricación)	
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-D: (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

10 Proceso:

- 15 El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la Etapa B se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

ES 2 759 801 T3

Ejemplo 6

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162
Polietilenglicol (Carbowax™ Sentry™)	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50
Xilitol (Xylisorb® 90)	20
Galato de propilo	2
Peso total después de HME	364
Etapa-B: (Lubricación y compresión)	
Gránulos de posaconazol HME	364
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	111
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa de sodio	42
Etapa-C: (Lubricación)	
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-D: (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

Proceso:

- 5 El posaconazol y los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa B se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplos 7a y 7b

Ingredientes	Ej.7a	Ej. 7b
	mg	mg
Etapa-A: (Granulación)		
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162	162
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50	50
Citrato de trietilo	30	30
Peso total después de la granulación	242	242
Etapa-B: (Extrusión de fusión en caliente)		
Gránulos	242	242
Posaconazol (Forma I)	100	-
Posaconazol (amorfo)	-	100
Xilitol (Xylisorb® 90)	20	20
Galato de propilo	2	2
Peso total después de HME	364	364

Etapa-C: (Mezclado)		
Posaconazol HME gránulos	364	364
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75	75
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	111	111
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4	4
Croscarmelosa de sodio	42	42
Etapa-D: (Lubricación)		
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4	4
Peso del núcleo del comprimido	600	600
Etapa-E: (Recubrimiento de película)		
Opadry II® 85F520152 amarillo	18	18
Agua, purificada	c.s.p.	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618	618

Proceso:

- 5 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se granularon. El posaconazol y los excipientes de la etapa B se tamizaron y se mezclaron con los gránulos de la etapa A. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa C se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo 8

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Granulación)	
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162
Citrato de trietilo	30
Peso total después de la granulación	192
Etapa-B: (Lubricación y compresión)	
Gránulos	192
Posaconazol (Forma I)	100
Povidona K 30	25
Xilitol (Xylisorb® 90)	40
Galato de propilo	2
Peso total después de HME	359
Etapa-C: (Mezclado)	
Posaconazol HME gránulos	359
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	116
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa de sodio	42
Etapa-D: (Lubricación)	
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-E (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

ES 2 759 801 T3

Proceso:

- 5 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se granularon. El posaconazol y los excipientes de la etapa B se tamizaron y se mezclaron con los gránulos de la etapa A. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa C se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo 9a y 9b

Ingredientes	Ej.9a	Ej. 9b
	mg	mg
Etapa-A: (Granulación)		
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	250	250
Citrato de trietilo	30	10
Peso total después de la granulación	280	260
Etapa-B: (Extrusión de fusión en caliente)		
Gránulos	280	260
Posaconazol (Forma I)	100	100
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75	75
Xilitol (Xylisorb® 90)	28	28
Galato de propilo	2	1
Peso total después de HME	485	464
Etapa-C: (Mezclado)		
Posaconazol HME gránulos	485	464
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	30	30
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	180	64
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	3	3
Croscarmelosa de sodio	35	35
Etapa-D: (Lubricación)		
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4	4
Peso del núcleo del comprimido	737	600
Etapa-E: (Recubrimiento de película)		
Opadry II® 85F520152 amarillo	22	24
Agua, purificada	c.s.p.	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	759	624

10 Proceso:

- 15 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se granularon. El posaconazol y los excipientes de la etapa B se tamizaron y se mezclaron con los gránulos de la etapa A. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa C se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

ES 2 759 801 T3

Ejemplo de referencia 10a y Ejemplo 10b

Ingredientes	Ej. Ref. 10a	Ej. 10b
	mg	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)		
Posaconazol (Forma I)	100	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162	162
Polietilenglicol (Carbowax™ Sentry™)	30	30
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50	50
Xilitol (Xylisorb® 90)	20	20
Peso total después de HME	362	362
Etapa-B: (Lubricación y compresión)		
Posaconazol HME gránulos	362	362
Hidroxipropilcelulosa (Klucel ELF Pharma)	125	125
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	63	63
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4	4
Croscarmelosa de sodio	42	42
Galato de propilo	-	0,65
Etapa-C: (Lubricación)		
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4	4
Peso del núcleo del comprimido	600	600,65
Etapa-D: (Recubrimiento de película)		
Opadry II® 85F520152 amarillo	18	18
Agua, purificada	c.s.p.	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618	618,65

Proceso:

- 5 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa B se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo 11

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Granulación)	
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	162
Copovidona (Kollidon® VA 64)	50
Citrato de trietilo	30
Peso total después de la granulación	242
Etapa-B: (Extrusión de fusión en caliente)	
Gránulos	242
Posaconazol (Forma I)	100
Xilitol (Xylisorb® 90)	20
Galato de propilo	2
Peso total después de HME	364
Etapa-C: (Mezclado)	
Posaconazol HME gránulos	364

ES 2 759 801 T3

Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	111
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	4
Croscarmelosa de sodio	42
Etapa-D: (Lubricación)	
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-E (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	18
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	618

Proceso:

5 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se granularon. El posaconazol y los excipientes de la etapa B se tamizaron y se mezclaron con los gránulos de la etapa A. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica de la etapa C se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se lubricó con estearil fumarato de sodio y después se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo 12

Ingredientes	mg
Etapa-A: (Extrusión de fusión en caliente)	
Posaconazol (Forma I)	100
Ácido metacrílico/copolímero acrilato de etilo (1:1), Tipo B (Kollicoat® MAE 100P)	250
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharma)	75
Xilitol (Xylisorb® 90)	58
Galato de propilo	2
Peso total después de HME	485
Etapa-B: (Mezclado)	
Celulosa microcristalina (Comprecel® M 102D+)	73
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 pharma)	3
Croscarmelosa de sodio	35
Estearil fumarato de sodio (Pruv®)	4
Peso del núcleo del comprimido	600
Etapa-C: (Recubrimiento de película)	
Opadry II® 85F520152 amarillo	24
Agua, purificada	c.s.p.
Peso del comprimido recubierto	624

10

Proceso:

15 Los excipientes de la etapa A se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a extrusión por fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. La hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio y la croscarmelosa sódica se tamizaron y mezclaron con el extruido. La mezcla se sometió a compresión para obtener un comprimido, que finalmente se recubrió con una película.

Ejemplo 13 – Ensayos de estabilidad

El ensayo de estabilidad se realizó según las directrices Q 1 A (R2) de la Conferencia Internacional sobre

ES 2 759 801 T3

- 5 armonización (ICH, de sus siglas en inglés). Los comprimidos recubiertos con la película se almacenaron bien durante 48 horas a 80°C y 40% de humedad relativa (80°C/40% HR) o bien durante 3 y 6 meses en condiciones aceleradas (40°C y 75% HR, 40°C/75% HR). Los comprimidos recubiertos con la película almacenados durante 48 horas a 80°C y 40% HR no se envasaron, mientras que los comprimidos recubiertos con película ensayados bajo condiciones aceleradas (40°C/75% HR durante 3 y 6 meses) se envasaron en blíster alu-alu.

Tabla 1

Muestra	Total de impurezas (%)	
	Inicial	48 horas a 80°C/40% HR
Ej. Ref. 10a	0,51	1,43
Ejemplo 10b	0,46	1,26
Ejemplo 6	0,11	0,28
Ejemplo 11	0,19	0,39

Tabla 2

Muestra	Total de impurezas (%)		
	Inicial	3 meses a 40°C/75% HR	6 meses a 40°C/75% HR
Ejemplo Ref. 10a	0,51	-	1,02
Ejemplo 10b	0,46	-	1,07
Ejemplo 6	0,11	-	-
Ejemplo 11	0,19	0,16	0,41

10 Ejemplo 14a-g

El ensayo de estabilidad se realizó según las directrices Q 1 A (R2) de la Conferencia Internacional sobre armonización (ICH, de sus siglas en inglés). El granulado se almacenó bien durante 48 horas a 80°C y 40% de humedad relativa (80°C/40% HR) o bien durante 3 meses en condiciones aceleradas (40°C y 75% HR, 40°C/75% HR).

Ingredientes	Ej. 14a	Ej. 14b	Ej. Ref. 14c	Ej. 14d	Ej. 14e	Ej. 14f	Ej. 14g
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Extrusión de fusión en caliente							
Posaconazol (Forma I)	100	100	100	100	100	100	100
Kollicoat® MAE 100P	162	162	162	162	162	162	162
Povidona K 30 (Plasdone® K 29/32)	-	-	25	25	25	25	25
Polietilenglicol (PEG 1450)	50	50	30	30	30	30	50
Galato de propilo	-	2	-	-	2	-	-
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,13	-	-	0,13	-	-	-
Metabisulfito sódico	-	-	-	-	-	2,5	-
Kolliphor® TPGS	-	-	-	-	-	-	1
Peso total	312,13	314	317	317,13	319	319,5	338
Total de impurezas (%)							
Inicial	0,45	0,18	0,39	0,49	0,25	0,29	0,24
80°C/40% HR – 48 horas (abierto)	0,80	0,24	1,74	1,27	0,24	1,46	1,13
40°C/75% HR – 3 Meses (abierto)	0,68	0,32	1,31	0,85	0,34	0,54	0,79

ES 2 759 801 T3

Proceso:

El posaconazol y los excipientes se tamizaron y se mezclaron. La mezcla se sometió a una extrusión de fusión en caliente y el extruido obtenido se molió. Los gránulos se sometieron al ensayo de estabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica gastro-resistente que comprende posaconazol, en donde el posaconazol se dispersa molecularmente en una mezcla que contiene un polímero entérico y un polímero no entérico, en donde la mezcla se prepara mediante extrusión de fusión en caliente, y en donde la composición contiene un antioxidante.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en donde el polímero entérico se selecciona de hidroxipropil metilcelulosa ftalato, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa, polivinilacetato ftalato, acetato ftalato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato acetato de metilcelulosa, ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico/acrilato de metilo).
- 10 3. La composición según la reivindicación 2, en donde el polímero entérico se selecciona de poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico/metacrilato de metilo) 1:2 y poli(ácido metacrílico/acrilato de metilo).
- 15 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero no entérico se selecciona de polivinilpirrolidona, poli(vinilpirrolidona/vinilacetato), copolímero de injerto polivinilcaprolactama/polivinilacetato/polietilenglicol, copolímero de injerto de polietilenglicol/alcohol polivinílico, poli(óxido de etileno, óxido de polipropileno), hidroxistearato de macrogolglicerol, polietilenglicol, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa y maltodextrinas.
- 20 5. La composición según la reivindicación 4, en donde el polímero entérico es poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo) y el polímero no entérico se selecciona de poli(vinilpirrolidona/vinilacetato), polietilenglicol, hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla contiene el antioxidante.
- 25 7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el antioxidante se selecciona de hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), metabisulfito sódico o potásico, bisulfito sódico, sulfito sódico, tiosulfato sódico, cisteína, acetilcisteína, metionina, glutatión, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido ascórbico, ascorbato sódico, palmitato de ascorbilo, tocoferol, succinato de tocoferilo, tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), y galato de propilo.
- 30 8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla contiene un plastificante monomérico.
9. La composición según la reivindicación 8, en donde el plastificante monomérico se selecciona de citrato de trietilo, triacetina, dibutil sebacato, dietil ftalato, glicerilmonoestearato, glicerina y propilenglicol.
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla contiene un alcohol del azúcar.
- 35 11. La composición según la reivindicación 10, en donde el alcohol del azúcar se selecciona del xilitol, sorbitol, manitol y maltitol.
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un material granulado.
- 40 13. La composición según la reivindicación 12, en donde los gránulos se recubren con un polímero entérico, el recubrimiento entérico de los gránulos y el constituyente del polímero entérico de los gránulos preferiblemente comprenden el mismo polímero entérico.
14. La composición según la reivindicación 12 ó 13, en donde los gránulos se rellenan en una cápsula o se comprimen en un comprimido.