



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 226 514**

⑫ Número de solicitud: 200150069

⑬ Int. Cl.:
A61K 33/18 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑮ Fecha de presentación: **22.02.2000**

⑯ Prioridad: **26.02.1999 US 09/258062**

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

Fecha de la concesión: **19.01.2007**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
15.09.2005

⑲ Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2007**

⑳ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

㉑ Titular/es: **SYMBOLLON CORPORATION**
37 Loring Drive
Framingham, Massachusetts 01702, US

㉒ Inventor/es: **Duan, Yongjun;**
Dinehart, Kirk;
Hickey, John y
Kessler, Jack

㉓ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

㉔ Título: **Composición farmacéutica oral estabilizada que contiene yoduro y yodato para tratar enfermedades de deficiencia de yodo, y método para prepararla.**

㉕ Resumen:

Composición farmacéutica oral estabilizada que contiene yoduro y yodato para tratar enfermedades de deficiencia de yodo, y método para prepararla. La composición comprende, además de yoduro y yodato, al menos un excipiente farmacéutico y al menos un agente de control de pH de forma que éste sea de 7,0 a 12,0, estando el yoduro y el yodato en una relación molar de $5 \pm 10\%$ para asegurar una conversión estabilizada en $100\% \pm 10\%$ de yodo molecular. El método de preparación comprende granular una solución que contiene yodato y/o yoduro sobre excipientes farmacéuticamente aceptables, o bien agitar yodato y yoduro en una matriz sólida, obteniéndose una composición con un contenido de humedad no superior a un 2% aproximadamente.

ES 2 226 514 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica oral estabilizada que contiene yoduro y yodato para tratar enfermedades de deficiencia de yodo, y método para prepararla.

Campo de la invención

Esta invención describe una composición farmacéutica oral estabilizada que comprende yoduro y yodato como agentes activos en presencia de otros excipientes farmacéuticos, y el método para preparar estas composiciones estabilizadas.

Antecedentes de la invención

La solicitud de EE.UU. serie 08/960.149, presentada el 29 de Octubre, 1997, cuya descripción se incorpora aquí como antecedente, describe un método para generar yodo molecular en el estómago de un ser humano o animal, usando un reductor de yodo y un oxidante de yodo. Un par reductor/oxidante identificado como una de las realizaciones preferidas de esta invención es yoduro y yodato. Una razón por la que son preferidos el yoduro y el yodato es que ambos compuestos se usan por separado como aditivos de alimentos y ambos tienen estatus de GRAS (generalmente reconocido como seguro) en Estados Unidos. La bibliografía describe la estabilidad del yoduro y del yodato individualmente, pero no hay informes publicados de la estabilidad de estos dos compuestos combinados. De hecho, estos dos productos químicos en un medio adecuado pueden reaccionar rápidamente entre sí para dar yodo molecular.

La invención describe métodos y composiciones para estabilizar una composición farmacéutica oral que genera yodo molecular *in situ*, en la que los agentes activos de dichas composiciones son yoduro y yodato. También se describen métodos para preparar dichas composiciones farmacéuticas estabilizadas. Otro objetivo de esta invención es exponer las condiciones y los materiales necesarios para formular una forma de dosificación estable de yoduro y yodato en presencia de excipientes farmacéuticamente aceptados. Otro objetivo de esta invención es identificar métodos y composiciones que cumplan los estrictos objetivos de estabilidad incluidos en directrices reguladoras publicadas de la FDA.

Los organismos reguladores de los diferentes territorios del mundo han publicado directrices que definen los requisitos que se deben cumplir para fabricar y distribuir un nuevo agente farmacéutico para uso humano y animal. En Estados Unidos la Agencia de Alimentos y Fármacos (FDA) regula los fármacos. El ensayo de estabilidad es un aspecto exigido del procedimiento de desarrollo del fármaco de la FDA, y es necesario para fabricar y distribuir fármacos.

Descripción detallada de la invención

Para los propósitos de esta invención, el término yoduro es el anión yoduro que normalmente se representa como I^- . Las sales de yoduro, tales como yoduro cálcico, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro magnésico, yoduro de cinc, yoduro cúprico, y yoduro de manganeso están fácilmente disponibles y son representativas de los tipos de compuestos que, individualmente o combinados, sirven como fuente adecuada de yoduro. De hecho, para el propósito de esta solicitud “una fuente de yoduro” incluye cualquier entidad química no tóxica que libera anión yoduro por disolución en agua.

Para los propósitos de esta solicitud, el término yodato es el anión yodato que normalmente se representa como IO_3^- . Las sales de yodato, tales como yodato cálcico, yodato sódico, yodato potásico, yodato magnésico, yodato de cinc, yodato cúprico y yodato de manganeso, se obtienen fácilmente y son representativas de los tipos de entidades que, individualmente o combinadas, sirven como una fuente adecuada de yodato. De hecho, para el propósito de esta solicitud “una fuente de yodato” incluye cualquier entidad química que libera el anión yodato por disolución en agua.

Para los propósitos de esta invención la expresión “composición farmacéutica oral de yoduro y yodato” significa una composición compuesta de excipientes farmacéuticamente aceptables combinados con yoduro y yodato. Dicha composición es para administrar vía oral a un animal o ser humano. Entre los excipientes adecuados se incluyen alginato sódico, ácido algínico, fosfatos dicálcicos, fosfato tricálcico, microcelulosa, ácido cítrico, fructosa, estearato magnésico, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, fosfatos disódicos, estearato sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, acetato sódico, carboximetil-celulosa sódica, etil-vainillina, manitol, cloruro sódico, sulfato cálcico, maltodextrina, dextrosa, dextrina, dextratos, myvatex-TL, y sacarina. También se pueden usar otros excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. El yoduro y yodato preferiblemente se dispersan uniformemente. Por ejemplo, en el caso de un sólido, esto se puede llevar a cabo mediante una granulación o por “agitación” tanto del yoduro como del yodato con excipientes seleccionados. Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas comunes tales como comprimidos cápsulas o polvos son adecuadas para esta invención, así como una solución líquida.

Para los propósitos de esta solicitud, la expresión “pH de la solución de granulación” es el pH de la solución para la granulación que contiene al menos uno de los dos componentes siguientes: yoduro y yodato. Si dicha solución para la granulación contiene sólo uno de los dos componentes activos (yoduro/yodato), entonces el segundo componente

activo se combinará durante la granulación sobre los excipientes farmacéuticos. Dicha solución para la granulación se combina sólo con excipientes farmacéuticos adecuados o se combina con yoduro o yodato para preparar un granulado húmedo para una composición farmacéutica oral de yoduro o yodato. Se prefiere más combinar tanto el yodato como el yoduro en la solución de granulación para asegurar una composición homogénea.

Para los propósitos de esta solicitud, la expresión “agentes de control del pH” se refiere a productos químicos que controlan el “pH eficaz” del granulado seco. El pH eficaz se mide preparando una solución al 10% (peso/vol) de un granulado o comprimido en agua destilada y determinando el pH. Entre los agentes de control del pH adecuados se incluyen carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, carbonato magnésico, hidróxido sódico, bentonita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato cálcico dibásico dihidrato, óxido magnésico, trisilicato magnésico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico, fosfato potásico dibásico, y fosfato potásico tribásico.

Esta invención describe un método y una composición que permiten combinar el yoduro y el yodato para formar una composición farmacéutica oral de yoduro y yodato con una estabilidad del yoduro y yodato adecuada para cumplir los requisitos reguladores. Los requisitos reguladores exigen que se mantenga $100 \pm 10\%$ de la concentración de un fármaco mientras se usa en el comercio general. Sin embargo, es difícil mantener al menos 90% de la concentración inicial de dos agentes reactivos que se mantienen unidos en contacto íntimo entre sí.

Específicamente, según la invención, una composición farmacéutica oral, sólida y estabilizada, para administración oral a un mamífero como medicamento en el tratamiento de enfermedades de deficiencia de yodo, se caracteriza porque comprende yoduro y yodato, al menos un excipiente farmacéutico y al menos un agente de control del pH, de forma que el pH eficaz de la composición está entre 7,0 y 12,0, estando el yoduro y el yodato de la composición en una relación de $5 \pm 10\%$ para asegurar una conversión estabilizada en $100\% \pm 10\%$ de yodo molecular.

Igualmente, según la invención, un método para preparar una composición farmacéutica oral sólida para administración oral a un humano como medicamento en el tratamiento de enfermedades de deficiencia de yodo, conteniendo la composición yoduro y yodato, se caracteriza porque se prepara una composición que tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente 2% y que comprende, además, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un agente de control del pH de forma que el pH eficaz de la composición está entre 7,0 y 12,0, y con el yoduro y el yodato formados de una manera sustancialmente homogénea, y porque comprende (a) la granulación de una solución que contiene yodato y/o yoduro sobre excipientes farmacéuticamente aceptables o (b) la agitación de yodato y yoduro en una matriz sólida, con los componentes de yoduro y yodato en proporción relativa de uno a otro en una relación molar de $5 \pm 10\%$ para asegurar una conversión estabilizada en yodo molecular.

El ejemplo 1 demuestra que se puede estabilizar yoduro y yodato sobre un excipiente farmacéutico. En este ejemplo, y en cualesquiera otras observaciones sucesivas, es evidente que es necesario controlar cuidadosamente el pH del procedimiento para preparar estas composiciones si hay que lograr una estabilidad adecuada. A un pH eficaz por encima de 7,0, las composiciones sólidas de yoduro y yodato presentan una estabilidad que es adecuada para un producto farmacéutico. Ni el yoduro ni el yodato son afectados materialmente por un pH incluso tan alto como 12,0.

Cada ejemplo proporcionado en esta invención soporta la necesidad de controlar el pH del yoduro y yodato para lograr la estabilidad exigida en un producto reglamentario. Los autores de la invención han identificado un grupo de agentes de control del pH preferidos para llevar a cabo este objetivo. Entre estos agentes se incluyen carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, carbonato magnésico, hidróxido sódico, bentonita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato cálcico dibásico dihidrato, óxido magnésico, trisilicato magnésico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico, fosfato potásico dibásico, y fosfato potásico tribásico. Estos agentes se pueden usar solos o combinados. La cantidad de uno o más agentes de control del pH necesarios para proporcionar un pH beneficioso dependerá del agente de control del pH particular, el procedimiento de fabricación, y de los otros excipientes farmacéuticos. Por ejemplo, la cantidad de un agente de control del pH necesaria para lograr un pH de 7,0 con un excipiente dado variará. Nuestras observaciones indican que es necesario considerablemente más agente de control del pH para llevar a una cantidad dada de sorbitol a un pH de 7,0 que de manitol. De hecho, la cantidad de un agente de control del pH necesaria para lograr un pH específico, puede variar con diferentes lotes del mismo material y del mismo vendedor.

Un método preferido para preparar una composición sólida es llevar a cabo una granulación usando una solución de granulación que contiene tanto yoduro como yodato. En este caso, el pH de la solución de granulación se debe controlar a un valor de pH que sea mayor que 7,0 y preferiblemente mayor que 8,0, usando uno de los agentes de control del pH. La solución de granulación puede contener agentes aglutinantes tales como dextrosa, sacarosa, sorbitol, maltodextrina, dextrinas, fructosa, sacarosa, hidroxipropilmetil-celulosa, u otros agente aglutinantes usados normalmente. El yoduro y yodato no deben disolverse en la solución de granulación hasta que el(los) agente(s) de control del pH se ha(n) disuelto para asegurar que el pH es mayor que 7,0 y preferiblemente mayor que 8,0.

Una vez que se ha preparado un granulado sólido se debe tener cuidado de asegurar que este sólido se seca adecuadamente. El contenido de humedad residual en el sólido seco debe ser menor que 2%. Si el contenido de humedad del granulado está por encima de 2%, la estabilidad de los agentes activos puede estar comprometida. Una vez secado, el granulado se puede comprimir en comprimidos, llenar cápsulas o administrar en forma de un polvo.

ES 2 226 514 B2

Opcionalmente en el método para preparar la composición farmacéutica oral sólida, el yoduro y el yodato son disueltos en una disolución de granulación que tiene un pH mayor que 7,0 y más preferiblemente mayor que 8,0, y entonces la disolución de granulación se recubre homogéneamente sobre excipientes farmacéuticos.

Los siguientes ejemplos no se deben interpretar como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se evaluó la estabilidad de soluciones de yoduro/yodato en presencia de un excipiente farmacéutico orgánico a 40°C, en función del pH. Se prepararon soluciones acuosas de yoduro sódico (Deepwater Chemicals) y yodato sódico (Aldrich Chemical Company) en una solución de sorbitol al 20%. La relación molar de yoduro a yodato en estas soluciones era de 5 a 1 respectivamente (3,80 gramos de yoduro por cada 1,00 gramo de yodato), la concentración de yoduro sódico y yodato sódico era aproximadamente 0,06 g/l y 0,1578 g/l respectivamente (peso/vol). El pH de estas soluciones se controló por adición de hidróxido sódico. La cantidad de hidróxido sódico añadido para lograr los valores de pH deseados estaba en el intervalo de 0,02 a aproximadamente 40 miligramos por gramo de sorbitol.

Ocho soluciones diferentes de 100 ml se llevaron a los siguientes valores de pH: 4,5, 6,0, 7,2, 8,3, 9,0, 10, 11,1 y 11,9. Se observó que inmediatamente después de preparar la muestra de pH 4,5 el color de la muestra cambió de transparente a amarillo. La muestra de pH 6,0 empezó a volverse amarilla aproximadamente 60 minutos después de prepararla. Después de preparar las muestras se almacenaron en recipientes de vidrio herméticamente cerrados en un horno de temperatura controlada de 40°C.

El análisis de estabilidad se realizó como sigue. Se cogió una parte alícuota de 5,0 ml de la muestra de 100 ml del horno a 40°C, y la parte alícuota de 5,0 ml se transfirió a 190 ml de agua y se midió la concentración de yoduro. Se midieron los niveles de yoduro usando un electrodo selectivo de yoduro (ISE) de Corning of NY (nº de catálogo 476127). La calibración del electrodo selectivo de yoduro se llevó a cabo usando patrones preparados a partir de yoduro sódico de calidad reactivo y representando gráficamente los mV de respuesta de un medidor de pH (Corning modelo 345) frente a la concentración. Después de las mediciones de yoduro con ISE, se determinó la concentración de yodato en una muestra por valoración yodométrica de la capacidad oxidante. Esto se llevó a cabo tratando la muestra para hacerla 0,1 N respecto al ácido clorhídrico y después se usó tiosulfato sódico para medir la capacidad oxidante (es decir, yoduro valorable por tiosulfato).

Los resultados de las mediciones de estabilidad para el yodato se muestran a continuación en la siguiente Tabla 1A. Los resultados de las mediciones de estabilidad para el yoduro se muestran a continuación en la siguiente Tabla 1B.

Tabla 1A. Porcentaje de la concentración de yodato inicial a 40°C en una solución de sorbitol al 20% frente al pH								
Día	pH 4,3	pH 6,0	pH 7,2	pH 8,3	pH 9,0	pH 10	pH 11,1	pH 11,9
0	100	100	100	100	100	100	100	100
11	61	61	64	85	96	101	98	97
24	27	25	28	49	62	98	97	96

Tabla 1B. Porcentaje de la concentración de yoduro inicial a 40°C en una solución de sorbitol al 20%								
Día	pH 4,3	pH 6,0	pH 7,2	pH 8,3	pH 9,0	pH 10	pH 11,1	pH 11,9
0	100	100	100	100	100	100	100	100
11	89	96	94	102	101	103	100	103
24	87	89	97	97	94	98	99	103

Los resultados obtenidos en la Tabla 1A indican que la estabilidad del yodato aumenta cuando la solución se mantiene en un intervalo de pH específico. También se pierde yoduro a los valores de pH más bajos. Es probable que algo del yoduro se esté convirtiendo en yodo molecular a valores de pH por debajo de 7,0.

ES 2 226 514 B2

Ejemplo 2

El experimento identificado antes como Ejemplo 1, se volvió a examinar usando una serie de excipientes farmacéuticos disponibles y bien conocidos. Se prepararon soluciones saturadas de lactosa, almidón, fructosa, dextrosa, sacarosa, manitol, maltodextrina, y β -ciclodextrina a temperatura ambiente y se filtraron por fibra de vidrio. Se añadió agua (800 ml) a 100 ml de las soluciones saturadas de excipiente. Se cogieron partes alícuotas (90 ml) y se llevaron a uno de 5 valores diferentes de pH (pH 7, 0, 8, 0, 9, 0, 10,0 u 11,0) usando fosfato sódico tribásico e hidróxido sódico. Se añadió una concentración definida de yoduro sódico y yodato sódico a cada una de las soluciones después de ajustar el pH y el volumen se ajustó a 100 ml con agua. Como se ha usado en el Ejemplo 1, la relación molar de yoduro a yodato en estas soluciones era de 5 a 1 respectivamente y la concentración absoluta de yoduro sódico y yodato sódico era 0,06 g/l y; 0,1578 g/l (peso/vol) respectivamente. Las muestras se; almacenaron a 40°C en un horno de temperatura controlada.

Se analizó el yodato en las muestras usando el método antes descrito en el Ejemplo 1. Como puede verse en la, siguiente Tabla 2, la estabilidad del yodato en presencia de estos diversos excipientes es comparable a la observada con sorbitol en un intervalo de pH de 7 a 11. Estos datos sugieren que la dependencia del pH de las mezclas de yoduro/yodato con excipientes farmacéuticos es un fenómeno generalizado. Adicionalmente, el intervalo de pH más preferido de estas soluciones con respecto a la estabilidad era entre 8 y 11.

Tabla 2. Porcentaje de la concentración de yodato inicial de soluciones saturadas al 10% de excipientes farmacéuticos almacenados a 40°C					
Condiciones	pH 7,0	pH 8,0	pH 9,0	pH 10	pH 11
Lactosa - día 12	38	65	82	96	94
Lactosa - día 24	24	38	66	92	97
Almidón - día 12	60	86	95	96	96
Almidón - día 24	33	35	57	81	93
Fructosa - día 12	42	63	83	98	96
Fructosa - día 24	24	32	48	90	98
Dextrosa - día 12	59	74	88	94	93
Dextrosa - día 24	25	31	46	98	97
Sacarosa - día 12	62	81	94	96	95
Sacarosa - día 24	31	32	43	85	91
Manitol - día 12	77	85	97	99	97
Manitol - día 24	43	52	68	97	98
Maltodextrina - día 12	69	83	97	97	99
Maltodextrina - día 24	36	47	65	98	98
β -Ciclodextrina - día 12	73	88	97	98	99
β -Ciclodextrina - día 24	43	52	68	97	99

Ejemplo 3

Se granuló yodato/yoduro en presencia de sorbitol con una variedad de valores de pH. Las soluciones de revestimiento contenían 10% de sorbitol, 6 gramos de NaI por 100 ml y 1,578 gramos de NaIO₃ por 100 ml. Se controló el pH de las soluciones de revestimiento añadiendo hidróxido sódico. El "pH eficaz" de un granulado completamente seco se determinó midiendo el pH de una solución al 10% preparada a partir del granulado seco.

Para cada experimento, se pesaron 500 gramos de sorbitol en un procesador de alimentos KitchenAid. El control de velocidad en el procesador KitchenAid se fijó en #2, y se añadieron lentamente 30 ml de una solución de revestimiento en partes alícuotas de 0,250 ml. Después el granulado se agitó de 20 a 30 minutos adicionales. El granulado se transfirió a un horno de vacío y se secó a 45°C. Después de al menos 12 horas de secado en el horno de vacío, las muestras se dejaron enfriar a temperatura ambiente a vacío. Después se almacenó una muestra de granulado seco en un vial de vidrio de escintilación de 20 ml (sin tapar) y se puso en un horno de temperatura controlada a 40°C. Después se midió periódicamente durante los siguientes 3 meses la estabilidad de los granulados resultantes a 40°C.

El análisis de estabilidad se llevó a cabo como sigue. Se sacó el vial de escintilación del horno de temperatura controlada y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de equilibrar térmicamente la muestra, se sacó 1,0 gramo del vial de escintilación y se disolvió en agua destilada. La solución resultante se llevó hasta un volumen total de 50 ml y se midió la concentración de yoduro como se describió en el Ejemplo 1, usando un electrodo selectivo de iones (ISE). Después de medir el yoduro con ISE, se determinó la concentración de yodato en una muestra por valoración yodométrica de la capacidad oxidante. Los resultados de estas mediciones se muestran en la siguiente Tabla 3. La concentración inicial de yoduro en estos granulados era aproximadamente 3 mg de yoduro por gramo de granulado. La concentración inicial del yodato en estos granulados era aproximadamente 0,605 mg por gramo de granulado.

Tabla 3. Porcentaje de la concentración inicial de yoduro/yodato para un granulado de sorbitol almacenado a 40°C frente al pH

	pH 6,5		pH 7,43		pH 9,46		pH 10,1		pH 11,4	
Semanas	I ⁻	IO ₃ ⁻	I ⁻	IO ₃ ⁻	I ⁻	IO ₃ ⁻	I ⁻	IO ₃ ⁻	I ⁻	IO ₃ ⁻
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	92,2	92,3	95,0	99,5	93,6	100,8	96,9	99,3	100	100,7
2	80,0	84,1	104,0	100,0	105,3	98,3	98,5	100,3	99,0	99,4
4	78,4	80,9	101,3	99,8	102,4	99,3	98,6	100,7	101,8	99,8
12	76,5	78,3	104,0	101,9	98,3	99,8	101,2	101,7	100	100,1

A un pH eficaz de 6,5 había una pérdida sustancial, tanto de yoduro como de yodato. Estos datos sugieren que la estabilidad de un granulado de yoduro/yodato es una función de su pH eficaz.

Ejemplo 4

Este ejemplo se diseñó para determinar si el contenido de humedad de un granulado influye en la estabilidad del yoduro o yodato. Se prepararon varios granulados de 500 gramos de yoduro sódico y yodato sódico de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3, para dar un pH eficaz de 7,5. La cantidad de humedad en un granulado se controló variando la cantidad de tiempo que estos granulados permanecían en el horno de vacío (GCA/Precisión Scientific I5AS-2). El tiempo de secado se varió para dar granulados que tenían niveles de humedad que variaban de menos de 1% a aproximadamente 12% (peso/peso). Las condiciones de secado para todas las preparaciones de muestras eran 45°C y el vacío era aproximadamente 711,3 mm de Hg. Los niveles de humedad de estos granulados se determinaron por pérdida en el secado (Balanza para determinar la humedad Ohaus 9713). El contenido de humedad de estas muestras se varió de 0 a 7%. Después de preparar los granulados, las muestras se almacenaron en un horno de temperatura controlada a 40°C en viales de escintilación de vidrio herméticamente cerrados. Se analizó la concentración de yoduro y yodato como se ha descrito antes en el Ejemplo 3. Los resultados de estas mediciones para dos experimentos separados se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Estabilidad de yoduro/yodato para un granulado de sorbitol con un pH eficaz de 7,5, almacenado a 40°C frente al contenido de agua

Experimento A						
	7% de humedad		4% de humedad		0≤1% de humedad	
Día	Yoduro	Yodato	Yoduro	Yodato	Yoduro	Yodato
0	100	100	100	100	100	100
11	88	92	80	93	97	101
17	89	88	76	88	98	102
Experimento B						
	12% de humedad		8% de humedad		2% de humedad	
Día	Yoduro	Yodato	Yoduro	Yodato	Yoduro	Yodato
0	100	100	100	100	100	100
11	94	95	90	96	94	99
17	83	92	82	92	98	101

Los datos indican que la humedad puede influir adversamente en la estabilidad tanto del yoduro como del yodato. Con una humedad mayor que 2% tanto el yoduro como el yodato pierden más de 10% de la concentración de yoduro inicial. Se puede establecer una observación similar con respecto al yodato. El experimento sugiere fuertemente que la humedad puede acelerar la inestabilidad química en ciertas condiciones.

Ejemplo 5

Se prepararon una serie de soluciones de granulación con diferentes valores de pH. Se disolvió yoduro sódico (444 gramos), yodato sódico (117 gramos), y sorbitol (1.443,75 gramos), en 7,5 litros de agua. Después de disolver los sólidos, se sacaron partes alícuotas de un litro y se ajustó el pH de estas partes alícuotas usando carbonato sódico. La cantidad de carbonato sódico usada varió de 2,5 a 70 gramos.

Se cargó manitol (3390 gramos) y carbonato sódico (70 gramos) en un mezclador Hobart y se mezclaron durante 20 minutos. Se añadió gradualmente un litro de una solución de granulación a un pH definido a la mezcla de manitol/carbonato en un periodo de 30 minutos. Después de añadir la solución de granulación, la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. El granulado resultante se secó en un horno (Blue M Electric Company, OVA-1048) a 45°C durante 3 días. El contenido de humedad del granulado resultante era menor que 1% (Balanza para determinar la humedad Ohaus, 9713). El granulado seco se tamizó por un tamiz #20 y después se mezcló en un mezclador en V (Patterson-Kelly Company, LR-7402) con talco (0,5% peso/peso; tamizado por un tamiz #60) y crospovidona (5% peso/peso) durante 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió en comprimidos ovalados usando 4 estaciones de una prensa de comprimidos Stokes de 16 estaciones (F. J. Stokes Machin Company, 664534). Se comprimieron aproximadamente 1.000 comprimidos con un peso de 400 mg (DT ≈ 0,2%; n=20) con cada uno de los diferentes granulados.

Se analizó el pH eficaz de los comprimidos disolviendo 10 comprimidos en 75 ml de agua destilada. Después de disolución, se añadió agua adicional hasta 100 ml. Se midió el pH con agitación con un medidor de pH Corning 345 y una sonda de pH Corning (#476530). Se determinó la estabilidad del yoduro y yodato poniendo los comprimidos en recipientes de vidrio en un horno de temperatura controlada a una temperatura de 50°C. Para determinar la estabilidad, se sacaron comprimidos individuales del horno y se disolvieron en un volumen adecuado de agua destilada para un análisis de yoduro o yodato. El yoduro se determinó usando un electrodo selectivo de iones yoduro (véase Ejemplo 1). El yodato se determinó por valoración con solución de tiosulfato sódico en presencia de un indicador de almidón hasta que desapareció el color azul claro (véase Ejemplo 1).

En la Tabla 5 se muestran medidas de estabilidad de los comprimidos de aproximadamente tres meses. Los datos sugieren que la precisión en intervalos de días del ensayo de yodato (valoración) es superior al ensayo de yoduro (ISE). Las posteriores mediciones confirman esta observación. Los datos demuestran dos tendencias claras. La primera tendencia se observó en la serie de datos correspondientes a los comprimidos a pH 6,4; concretamente, el yodato y el

ES 2 226 514 B2

yoduro son inestables en este intervalo de pH. La observación visual de los comprimidos confirmó la formación de color en las superficies del comprimido. Se supone que esta coloración corresponde a la formación de yodo molecular. La segunda tendencia era la estabilidad uniforme de los comprimidos que tenían un pH eficaz mayor que 7,0.

Tabla 5. Tabla de estabilidad de yoduro/yodato a 50°C frente al pH						
	% de la concentración inicial de yoduro o yodato					
pH 6,4	Día 0	Día 28	Día 39	Día 55	Día 70	Día 84
Yoduro	100	93	96	91	86	83
Yodato	100	96	84	83	80	80
pH 7,6						
Yoduro	100	99	98	102	99	97
Yodato	100	98	98	97	98	99
pH 7,9						
Yoduro	100	98	104	100	95	98
Yodato	100	99	98	98	97	94
pH 8,4						
Yoduro	100	99	98	102	99	97
Yodato	100	100	99	99	100	98
pH 8,7						
Yoduro	100	95	98	94	101	102
Yodato	100	98	99	100	98	99
pH 9,1						
Yoduro	100	96	98	98	103	97
Yodato	100	99	99	100	99	99
pH 9,6						
Yoduro	100	99	101	102	98	94
Yodato	100	100	99	99	99	100
pH 10,1						
Yoduro	100	96	99	97	98	101
Yodato	100	100	98	99	100	100

Ejemplo 6

Se prepararon una serie de comprimidos para determinar el efecto, si lo hubiera, del agente usado para controlar el pH en la estabilidad del yoduro y yodato. Para este propósito, se usaron individualmente en granulados separados carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, carbonato magnésico, hidróxido sódico, bentonita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato cálcico dibásico dihidrato, óxido magnésico, trisilicato magnésico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico tribásico, para controlar el pH por encima de 7,0.

Los granulados se prepararon como sigue. Se mezclaron fructosa (300 gramos) y manitol (100 gramos) en un procesador KitchenAid (KitchenAid K-45SS) durante 5 minutos. Después se añadió el agente de control del pH en

ES 2 226 514 B2

una concentración en el intervalo de 2,5 a 10% en peso/peso dependiendo del agente usado y los polvos se mezclaron durante 10 minutos adicionales.

5 Las soluciones de granulado se prepararon como sigue. Se disolvieron los siguiente materiales en una solución de sacarosa al 10%: 2,6% de yodato sódico, 9,85% de yoduro sódico y un agente de control del pH en una concentración de 2 a 5% en peso/vol. Algunos de los agentes de control del pH no eran completamente solubles en agua, y en estos casos se prepararon y usaron suspensiones. Se usó una bomba Masterflex (#L91001556) para distribuir 30 ml de una solución de granulación en un marco de 15 minutos sobre el medio de granulación que constaba de la mezcla fructosa/sorbitol/agente de control del pH, antes descrita. El granulado se secó a vacío a 45°C (GCA Precisión Scientific; 10 I5AS-2) durante 48 horas. Se llevó a cabo una determinación de la humedad usando una balanza para determinar la humedad (Ohaus; #9713) en todos los granulados después de secado a vacío para asegurar que contenían menos de 2% de humedad.

15 La concentración de yoduro y yodato se controló cada 4 semanas durante 26 semanas. No se observó pérdida de yoduro o yodato. Estas observaciones sugieren que la estabilidad es una función del pH y no del agente de control del pH particular.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral, sólida y estabilizada que comprende yoduro y yodato en combinación con al menos un excipiente farmacéutico y que incluye además al menos un agente de control del pH, de forma que el pH eficaz de la composición tal como se mide en una disolución de la composición al 10% en agua destilada está entre 7,0 y 12,0, **caracterizada** porque el yoduro y el yodato están homogéneamente distribuidos en la composición y están en una relación molar de 5 a 1 para asegurar una conversión estabilizada en $100\% \pm 10\%$ de yodo molecular.
2. Una composición como se ha definido en la reivindicación 1, **caracterizada** porque la fuente de yoduro se selecciona del grupo que consiste en yoduro cálcico, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro magnésico, yoduro de cinc, yoduro cúprico y yoduro de manganeso.
3. Una composición como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la fuente de yodato se selecciona del grupo que consiste en yodato cálcico, yodato sódico, yodato potásico, yodato magnésico, yodato de cinc, yodato cúprico y yodato de manganeso.
4. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el agente de control del pH se selecciona de la clase que consiste en carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, carbonato magnésico, hidróxido sódico, bentonita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato cálcico dibásico dihidratado, óxido magnésico, trisilicato magnésico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico, fosfato potásico dibásico y fosfato potásico tribásico.
5. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque los excipientes farmacéuticos se seleccionan de la clase que consiste en alginato sódico, ácido algínico, fosfatos dicálcicos, fosfato tricálcico, microcelulosa, ácido cítrico, fructosa, estearato magnésico, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, fosfatos disódicos, estearato sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, acetato sódico, carboximetilcelulosa sódica, etil-vainillina, manitol, cloruro sódico, sulfato cálcico, maltodextrina, dextrosa, dextrina, dextratos y sacarina.
6. Un método para preparar una composición farmacéutica oral sólida con un contenido en humedad no mayor que aproximadamente 2%, que contiene yoduro y yodato en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y que además incluye al menos un agente de control del pH de forma que el pH eficaz de la composición, tal como se mide en una solución de la composición al 10% en agua destilada, está entre 7,0 y 12,0, y en el que el yoduro y el yodato en la composición están en una relación molar de 5 a 1 para asegurar una conversión estabilizada en $100\% \pm 10\%$ de yodo molecular, **caracterizado** porque la distribución de yodato y yoduro se realiza de una forma sustancialmente homogénea en una forma de dosificación sólida, y porque comprende (a) la granulación de una solución que contiene yodato y/o yoduro sobre excipientes farmacéuticamente aceptables o (b) la agitación de yodato y yoduro en una matriz sólida.
7. Un método como se ha definido en la reivindicación 6, **caracterizado** porque la fuente de yoduro se selecciona del grupo que consiste en yoduro cálcico, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro magnésico, yoduro de cinc, yoduro cúprico y yoduro de manganeso.
8. Un método como se ha definido en la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque la fuente de yodato se selecciona del grupo que consiste en yodato cálcico, yodato sódico, yodato potásico, yodato magnésico, yodato de cinc, yodato cúprico y yodato de manganeso.
9. Un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, **caracterizado** porque el agente de control del pH se selecciona del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico, carbonato magnésico, hidróxido sódico, bentonita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato cálcico dibásico dihidratado, óxido magnésico, trisilicato magnésico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico tribásico, fosfato potásico dibásico y fosfato potásico tribásico.
10. Un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 8 ó 9, **caracterizado** porque los excipientes farmacéuticos se seleccionan de la clase que consiste en alginato sódico, ácido algínico, fosfatos dicálcicos, fosfato tricálcico, microcelulosa, ácido cítrico, fructosa, estearato magnésico, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, povidona, hidroxipropil-metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, fosfatos disódicos, estearato sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, acetato sódico, carboximetilcelulosa sódica, etil-vainillina, manitol, cloruro sódico, sulfato cálcico, maltodextrina, dextrosa, dextrina, dextratos y sacarina.
11. Un método como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9 ó 10, **caracterizado** porque la composición farmacéutica sólida se prepara por granulación de yoduro y yodato sobre excipientes farmacéuticos.
12. Un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, **caracterizado** porque el yoduro y el yodato están disueltos en una solución de granulación que tiene un pH mayor que 7,0 y la solución de granulación es recubierta entonces homogéneamente sobre excipientes farmacéuticos.

ES 2 226 514 B2

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque la solución de granulación tiene un pH mayor que 8,0.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 226 514

⑫ Nº de solicitud: 200150069

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **22.02.2000**

⑭ Fecha de prioridad: **26.02.1999**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ **Int. Cl.7:** A61K 33/18, 47/02

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
P,X	WO 9921567 A (SYMBOLLON CORPORATION) 06.05.1999, página 1, líneas 6-18; ejemplos 9,14; reivindicaciones 11-19.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

21.02.2005

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/1