

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 985**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C07D 231/46 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 15199469 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3090730**

54 Título: **Comprimidos que comprenden eltrombopag olamina**

30 Prioridad:

03.05.2007 US 915761 P
03.07.2007 US 947731 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS PHARMA AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KAPSI, SHIVAKUMAR, G. y
MULLER, FRANCIS, X.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 981 985 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).

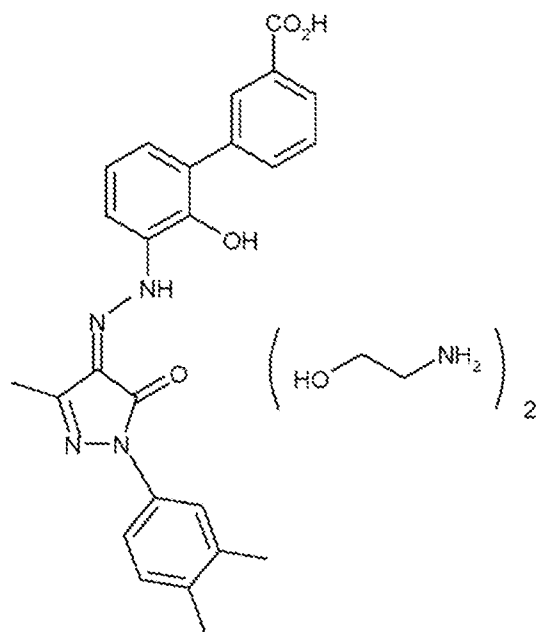
DESCRIPCIÓN

Comprimidos que comprenden eltrombopag olamina

5 Campo de la invenciónCAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) que se formula con un intervalo definido de tamaños de partícula del fármaco en donde aproximadamente un 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula superior a 20 pero inferior a 50 micrómetros.

15 El ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) se representa mediante la siguiente fórmula (I) y en lo sucesivo en el presente documento se denomina «eltrombopag olamina» o Compuesto B:



(Compuesto B)

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 El ácido 3'-[N-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, Compuesto A) es un compuesto que se divulga y se reivindica, junto con sus sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables, que es útil como agonista del receptor de TPO, en particular a la hora de fomentar la producción de plaquetas y en particular en el tratamiento de la trombocitopenia, en la Solicitud Internacional N.º PCT/US01/16863, que tiene como fecha de presentación internacional el 24 de mayo de 2001; la Publicación Internacional con número WO 01/89457 y una Publicación Internacional con fecha de 29 de noviembre de 2001; que tiene como número de publicación en los Estados Unidos US2004/0019190 A1, con una fecha de publicación en los Estados Unidos del 29 de enero de 2004; que es ahora la Patente de Estados Unidos N.º 7 160 870, publicada el 9 de enero de 2007.

30

35 Se divulga la sal de la bis-(monoetanolamina) de este compuesto (que se divulga como el ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, que también se describe como Compuesto A) en la Solicitud Internacional N.º PCT/US03/16255, que tiene como fecha de presentación internacional el 21 de mayo de 2003; la Publicación Internacional con número WO 03/098002 y una Publicación Internacional con fecha del 4 de diciembre de 2003; que tiene el número de publicación en los Estados Unidos US2006/0178518 A1, con una fecha de publicación en los Estados Unidos del 10 de agosto de 2006.

40

Se divulga que el Compuesto A se utiliza para el tratamiento de enfermedades / lesiones degenerativas en la Solicitud Internacional N.º PCT/US04/013468, con fecha de presentación internacional del 29 de abril de 2004; la

Publicación Internacional con número WO 04/096154 y fecha de publicación internacional del 11 de noviembre de 2004; que tiene el número de publicación en los Estados Unidos US2007/0105824 A1, con una fecha de publicación en los Estados Unidos del 10 de mayo de 2007.

5 Se divulgan composiciones que pueden contener el Compuesto A y/o el Compuesto B en la Solicitud Internacional N.º PCT/US01/16863, la Solicitud Internacional N.º PCT/US03/16255 y la Solicitud Internacional N.º PCT/US04/013468.

10 El documento US 2006/178518 A1 describe una composición de comprimidos que comprende eltrombopag olamina, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. No se sugiere que las propiedades físicas de las partículas de eltrombopag olamina sean relevantes.

15 Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas son formas de medicamentos populares y útiles para dispensar compuestos farmacéuticamente activos. Existe constancia de una variedad de tales formas, que incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, pastillas para chupar y polvos.

20 Sin embargo, la formulación de una forma galénica farmacéutica oral sólida aceptable a escala comercial no es siempre algo trivial. La fórmula y el proceso de fabricación deben ser tales que proporcionen una forma galénica sólida integral que mantenga su integridad hasta que se utilice. La forma galénica sólida también debe poseer propiedades de disolución y desintegración aceptables de manera que proporcione el perfil deseado en el uso. Los compuestos farmacéuticamente activos con baja solubilidad y/o que pueden reaccionar con excipientes de uso común pueden presentar problemas particulares en la preparación de formas galénicas sólidas de alta calidad, ya que las propiedades físicas del fármaco influyen en las propiedades de la forma galénica sólida. El experto que prepara las formulaciones debe encontrar un equilibrio entre las propiedades unívocas del fármaco y las propiedades de cada excipiente con el fin de preparar una forma galénica sólida segura, eficaz y fácil de utilizar.

25 Eltrombopag olamina presenta problemas particulares para el experto que prepara las formulaciones cuando intenta formular este compuesto en una forma galénica farmacéutica oral sólida adecuada, convenientemente un comprimido, convenientemente una cápsula, con un perfil farmacocinético deseable, en particular a escala comercial. Tales problemas incluyen, sin carácter limitante: la tendencia del compuesto a formar complejos metálicos insolubles cuando entra en contacto con excipientes que contienen un metal coordinante, una disolución lenta del compuesto a partir de las formas galénicas sólidas y la tendencia del compuesto a experimentar una reacción de Maillard cuando entra en contacto con excipientes que contienen azúcares reductores. Una materialización significativa de estos problemas tendrá un efecto adverso en la administración *in vivo* de eltrombopag olamina.

30 Sería deseable proporcionar eltrombopag olamina en una forma galénica farmacéutica oral sólida a una escala comercial con un perfil farmacocinético deseable.

40 La presente invención, tal como se define en la reivindicación, se refiere a un comprimido farmacéutico que contiene eltrombopag olamina.

COMPENDIO DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) que se formula con un intervalo definido de tamaños de partícula del fármaco en donde aproximadamente un 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula superior a 20 pero inferior a 50 micrómetros.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

55 Figura - 1 La Figura 1 representa una comparación de la disolución de comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que contiene un metal con comprimidos que contienen eltrombopag y un diluyente que no contiene ningún metal.

Figura - 2 La Figura 2 representa el efecto del tamaño de partícula del API sobre la disolución de eltrombopag de comprimidos de 75 mg.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

60 Se pretende que la expresión «metal coordinante» y «metales coordinantes» y sus derivados, tal como se utilizan en el presente documento, se refieran a un metal o un excipiente que contiene un metal, convenientemente un diluyente, o un material de recubrimiento de comprimidos que contiene un metal, el cual forma un complejo, tal como un complejo de tipo quelato, en presencia de eltrombopag olamina. Los ejemplos de tales metales incluyen:

aluminio, calcio, cobre, cobalto, oro, hierro, magnesio, manganeso y zinc.

5 Se pretende que la expresión «azúcar reductor», tal como se utiliza en el presente documento, se refiera a un azúcar o un excipiente que contiene un azúcar, convenientemente un diluyente, el cual reacciona con el trombolítico olamina para formar un producto de Maillard cuando se mezclan entre sí. Los ejemplos de tales azúcares reductores incluyen:

10 lactosa, maltosa, glucosa, arabinosa y fructosa.

15 Tal como se utilizan en el presente documento, la expresión «propiedades mejoradas» y sus derivados, contemplan varias ventajas respecto al perfil farmacocinético de la liberación *in vivo* del Compuesto B a partir de una formulación, en particular un comprimido farmacéutico, que utiliza un aspecto de la presente invención cuando se compara con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, convenientemente la formulación se produce a escala comercial, y variará dependiendo del aspecto particular de la invención que se esté utilizando. Los ejemplos de propiedades mejoradas incluyen: una mayor biodisponibilidad oral, una reducción de la formación de complejos metálicos insolubles, una mejor estabilidad química, un perfil farmacocinético uniforme y una tasa de disolución uniforme.

20 Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones «fármaco» o «principio activo» y sus derivados se refieren al Compuesto B o el trombolítico olamina.

25 Cuando se indica que los diluyentes para su uso en el presente documento y en las reivindicaciones están sustancialmente exentos de metales coordinantes y/o que están sustancialmente exentos de azúcares reductores, se contempla que cantidades minoritarias, por ejemplo, aproximadamente un 5 % o menos, del componente diluyente podrían contener un metal o metales coordinantes y/o un azúcar reductor o azúcares reductores. En este aspecto de la invención, se cree que se pueden incorporar cantidades muy minoritarias de metales coordinantes y/o azúcares reductores al componente diluyente sin afectar negativamente al rendimiento del comprimido.

30 Las expresiones «forma galénica farmacéutica oral sólida» y «forma galénica sólida» y sus derivados, tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un preparado farmacéutico final que comprende el trombolítico olamina tal como se define en la reivindicación en forma de comprimidos.

35 Convenientemente, las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden el trombolítico olamina, un diluyente (también conocido como agente de relleno o de carga), y convenientemente también un aglutinante y/o un lubricante y/o un desintegrante. Los expertos en la técnica reconocerán que un material dado puede proporcionar una o más funciones en la formulación de tipo comprimido, aunque el material se incluya principalmente para una función primaria. Los porcentajes de diluyente, aglutinante, lubricante y desintegrante proporcionados en el presente documento y en las reivindicaciones son en peso del comprimido.

40 Los diluyentes proporcionan masa, por ejemplo, para hacer que el comprimido tenga un tamaño práctico para el procesamiento. Los diluyentes también pueden facilitar el procesamiento, por ejemplo, proporcionando unas propiedades físicas mejoradas tales como flujo, compresibilidad y dureza del comprimido. Debido al porcentaje relativamente elevado de diluyente y la cantidad de contacto directo entre el diluyente y el compuesto activo en una formulación farmacéutica típica, la interacción del diluyente con el compuesto activo es de particular interés para el experto que prepara las formulaciones. Los ejemplos de diluyentes adecuados de uso general incluyen: rellenos hidrosolubles y rellenos insolubles en agua, tales como fosfato de calcio (p. ej., di- y tribásico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín, lactosa anhidra o secada por pulverización, celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, celulosa en polvo), almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina, azúcar en polvo, azúcar comprimible, sacarosa, dextrosa e inositol. Los diluyentes que no contienen metales coordinantes y los diluyentes que no son azúcares reductores son adecuados para los comprimidos de la presente invención. Los diluyentes adecuados para su uso en esta invención incluyen celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol y maltodextrina. Los diluyentes no adecuados incluyen fosfato de calcio (p. ej., di- y tribásico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín y lactosa anhidra o secada por pulverización. En una realización de la presente invención, el diluyente está compuesto por uno de entre manitol y celulosa microcristalina o por ambos.

60 Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 89 % de uno o más diluyentes.

65 Un aspecto de la presente invención comprende formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos tal como se reivindican, en donde las formas galénicas sólidas se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de metales coordinantes y/o que están sustancialmente exentos de azúcares reductores.

Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en donde los comprimidos se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de metales coordinantes y/o que están sustancialmente exentos de azúcares reductores.

5

Los aglutinantes confieren propiedades cohesivas al material en polvo. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen: almidón (p. ej., pasta, pregelatinizado, mucílago), gelatina, azúcares (p. ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, dextrina, xilitol, sorbitol), polimetacrilatos, gomas naturales y sintéticas (p. ej., acacia, ácidos alginicos y sus sales tales como alginato de sodio, goma tragacanto, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, goma guar, zeína), derivados de celulosa [tales como carboximetilcelulosa y sus sales, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC)], polivinilpirrolidona, Veegum, arabinogalactano, polietilenglicol, ceras, agua, alcohol, silicato de aluminio magnesio y bentonitas. En una realización de la presente invención, el aglutinante comprende polivinilpirrolidona (PVP).

10

15

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente un 8 % de aglutinante. Las formulaciones comprenden convenientemente hasta aproximadamente un 5 %, convenientemente hasta aproximadamente un 2 %, de aglutinante.

20

25

Los lubricantes se utilizan por lo general para mejorar el procesamiento, por ejemplo, para evitar la adhesión del material de formulación al equipo de fabricación, reducir la fricción entre partículas, mejorar la tasa de flujo de la formulación y/o ayudar a la eyección de las formulaciones desde el equipo de fabricación. Los ejemplos de lubricantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen: talco, estearatos (p. ej., estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behanato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (p. ej., CARBOWAX), parafina líquida, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio, DL-leucina y derivados de sílice (p. ej., dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal, sílice pirógena y silicoaluminato de sodio hidratado). En una realización de la presente invención, el lubricante comprende estearato de magnesio.

30

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente un 2 % de lubricante. Las formulaciones comprenden convenientemente hasta aproximadamente un 1,5 %, convenientemente hasta aproximadamente un 1 % de lubricante.

35

Se emplean desintegrantes para facilitar la rotura o desintegración de la formulación después de la administración. Los ejemplos de desintegrantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen: almidones, celulosas, gomas, polímeros reticulados y agentes efervescentes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, Veegum HV, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, goma de celulosa modificada (p. ej., Ac-Di-Sol R), agar, bentonita, arcilla montmorillonítica, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, resinas de intercambio iónico (p. ej., poliacrina de potasio), ácido alginico y alginatos, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa y sus sales tales como laurilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio hidratado, bicarbonato de sodio mezclado con un acidulante tal como ácido tartárico o ácido cítrico. En una realización de la presente invención, el desintegrante es glicolato de almidón sódico.

40

45

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden típicamente una cantidad de un 4 % a aproximadamente un 12 % de desintegrante. Las formulaciones comprenden convenientemente de aproximadamente un 6 % a aproximadamente un 10 %, convenientemente de aproximadamente un 7 % a un 9 % de desintegrante.

50

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención típicamente tendrán un tamaño de hasta 1 gramo, p. ej., de aproximadamente 0,01 gramos a aproximadamente 0,8 gramos. Estas formas galénicas sólidas comprenden típicamente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg de eltrombopag olamina por forma galénica. En las realizaciones adecuadas, las formas galénicas sólidas comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg de eltrombopag olamina (p. ej., en una forma galénica de aproximadamente 100-800 mg). Las formulaciones de comprimidos de la invención pueden adoptar una variedad de formas, que incluyen rombo, cápsula modificada, forma ovalada modificada y hexagonal, y opcionalmente pueden tener una inclinación.

55

60

Comprimidos

60

La elección de los tipos y cantidades particulares de excipientes, y la técnica empleada de preparación de comprimidos depende de las propiedades adicionales de eltrombopag olamina y los excipientes, p. ej., compresibilidad, fluidez, tamaño de partícula, compatibilidad y densidad. Los comprimidos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación en seco, granulación de lecho fluido y granulación por vía húmeda, y el tipo de excipientes utilizados variará de forma correspondiente.

65

5 Se ha observado que la granulación por vía húmeda es particularmente adecuada para proporcionar comprimidos de alta resistencia y baja rotura que comprenden concentraciones relativamente altas de eltrombopag olamina (p. ej., aproximadamente un 40 % o más), a una escala adecuada para la producción comercial. Los comprimidos granulados por vía húmeda adecuados de la invención comprenden gránulos que comprenden eltrombopag olamina y uno o más de entre rellenos, aglutinantes y desintegrantes, en donde los gránulos se mezclan con relleno, aglutinante, desintegrante y/o lubricante adicional para formar una mezcla de compresión que se comprime para formar los comprimidos.

10 En la reivindicación que define la presente invención, se incluyen composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, preparadas convenientemente a escala comercial, que comprenden eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación por vía húmeda utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de metales coordinantes y/o que están sustancialmente exentos de azúcares reductores. La presente invención permite que tales composiciones farmacéuticas contengan un recubrimiento pelicular, en donde el recubrimiento pelicular no contiene metales coordinantes, o contiene solo una cantidad de metal coordinante aproximadamente igual o inferior a 0,025 partes de Compuesto B.

15 También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas comprendidas en la reivindicación que comprenden eltrombopag olamina, en donde el comprimido se prepara mediante un proceso de granulación por vía húmeda, convenientemente a escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de metales coordinantes y/o que están sustancialmente exentos de azúcares reductores, y aproximadamente un 90 % de las partículas de eltrombopag olamina tienen un tamaño de partícula superior a 20 micrómetros pero inferior a 50 micrómetros.

20 En una realización de la presente invención, los comprimidos de la presente invención comprenden:

- 25 (i) de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 65 % de eltrombopag olamina;
- (ii) de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 89 % de diluyente;
- 30 (iii) hasta aproximadamente un 8 % de aglutinante, convenientemente hasta aproximadamente un 5 %, convenientemente hasta aproximadamente un 4 %;
- (iv) hasta aproximadamente un 2 % de lubricante, convenientemente hasta aproximadamente un 1,5 %, convenientemente hasta aproximadamente un 1 %; y
- 35 (v) de un 4 % a aproximadamente un 12 % de desintegrante, convenientemente de un 6 % a un 10 %, convenientemente de un 7 % a un 9 %.

40 Los comprimidos granulados por vía húmeda adecuados comprenden, en peso del comprimido, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 95 % del principio activo eltrombopag olamina dentro de los gránulos y de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 % de excipientes externos; en donde el principio activo eltrombopag olamina dentro de los gránulos comprende, en peso dentro de los gránulos:

- 45 (i) de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 88% de eltrombopag olamina;
- (ii) de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 96 % de diluyente;
- (iii) de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 5 % de aglutinante; y
- 50 (iv) opcionalmente de un 0 % a aproximadamente un 4 % de desintegrante;

y en donde los excipientes externos comprenden, en peso del comprimido:

- 55 (i) de un 0 % a aproximadamente un 70 % de diluyente;
- (ii) de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 2 %, convenientemente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 1,25 % de lubricante; y
- 60 (iii) de un 4 % a aproximadamente un 10 % de desintegrante.

En las realizaciones anteriores, el diluyente es convenientemente una combinación de manitol y celulosa microcristalina, el azúcar no reductor es convenientemente manitol, el aglutinante es convenientemente polivinilpirrolidona, el lubricante es convenientemente estearato de magnesio y el desintegrante es convenientemente glicolato de almidón sódico. Convenientemente, el relleno dentro de los gránulos es una mezcla de manitol y celulosa microcristalina y el relleno externo es celulosa microcristalina.

En una realización de la presente invención, los comprimidos se recubren con un recubrimiento pelicular formado a partir de una composición acuosa de recubrimiento pelicular. Las composiciones acuosas de recubrimientos peliculares adecuadas para su uso en la presente invención comprenden un polímero formador de películas, agua como vehículo y opcionalmente uno o más adyuvantes tales como los conocidos en la técnica de recubrimientos peliculares. Cuando el recubrimiento pelicular contiene un metal coordinante, tal como se utiliza en el presente documento, la cantidad de metal coordinante es aproximadamente igual o inferior a 0,025 partes de Compuesto B.

El polímero formador de películas se selecciona para que forme recubrimientos con propiedades mecánicas (p. ej., resistencia mecánica, flexibilidad) adecuadas para cumplir los requisitos de comportamiento, tales como los necesarios para el entorno de uso (p. ej., perfil de disolución en fluidos gastrointestinales) y/o uso (p. ej., viscosidad de la solución) previstos. Los ejemplos de polímeros formadores de películas adecuados incluyen polímeros celulósicos (p. ej., éteres de celulosa tales como HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, etilcelulosasultado de sodio, carboximetilcelulosa y similares); polivinilpirrolidona; zeína; y polímeros acrílicos (p. ej., copolímeros de ácido metacrílico/éster del ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y similares). En la presente invención, se prefieren los polímeros celulósicos, especialmente los éteres celulósicos y más especialmente HPMC y HPC. Los polímeros se proporcionan típicamente en soluciones de disolventes acuosos u orgánicos o dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros se pueden proporcionar en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (p. ej., un plastificante y/o colorante), con la que el usuario prepara una solución o dispersión mezclándola con el vehículo acuoso.

La composición acuosa de recubrimiento pelicular comprende además agua como vehículo para los otros componentes, con el fin de facilitar su suministro a la superficie del comprimido. El vehículo puede comprender además opcionalmente uno o más disolventes hidrosolubles, p. ej., alcoholes (p. ej., metanol, isopropanol, propanol) y cetonas (p. ej., acetona). El experto puede seleccionar componentes de tipo vehículo apropiados para proporcionar una buena interacción entre el polímero formador de películas y el vehículo con el fin de garantizar buenas propiedades de la película. En general, la interacción polímero-vehículo se diseña para generar la máxima extensión de la cadena polimérica para producir películas que tengan la mayor resistencia cohesiva y, por lo tanto, mejores propiedades mecánicas. Los componentes también se seleccionan para proporcionar una buena deposición del polímero formador de películas sobre la superficie del comprimido, de modo que se consiga una película coherente y adherente.

La composición acuosa de recubrimiento pelicular puede comprender opcionalmente uno o más adyuvantes conocidos en la técnica tales como plastificantes, colorantes, agentes para reducir la adherencia, polímeros formadores de películas secundarios, fluidificantes, surfactantes (p. ej., para facilitar la extensión), maltodextrina y polidextrosa.

Los plastificantes proporcionan flexibilidad a la película, lo que puede reducir la aparición de grietas en la película y mejorar la adhesión al comprimido. Los plastificantes adecuados por lo general tendrán un grado elevado de compatibilidad con el polímero formador de películas y un grado de permanencia suficiente de modo que las propiedades del recubrimiento sean por lo general estables. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen la glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., con peso molecular de 200 a 20 000, que incluyen PEG 400, 4000, 6000, 8000 y 20 000 de Union Carbide), triacetato de glicerina (también conocido como triacetina), monoglicérido acetilado, ésteres de tipo citrato (p. ej., citrato de trietilo, acetilcitrato de trietilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de tributilo), ésteres de tipo ftalato (p. ej., ftalato de dietilo), aceite mineral y jarabe de glucosa hidrogenada. En una realización de la presente invención, el plastificante se selecciona entre polietilenglicoles, triacetina, propilenglicol, glicerina y sus mezclas.

La composición acuosa de recubrimiento pelicular comprende convenientemente uno o más colorantes. Además de mejorar el atractivo estético, el colorante proporciona la identificación del producto. Los colorantes adecuados incluyen los aprobados y certificados por la FDA, que incluyen los tintes, lacas y pigmentos, y dióxido de titanio aprobados por FD&C y D&C, siempre que el recubrimiento pelicular no contenga metales coordinantes, o contenga solo una cantidad de metal coordinante aproximadamente igual o inferior a 0,025 partes de Compuesto B.

Convenientemente, el colorante comprende uno o más agentes colorantes seleccionados del grupo que consiste en óxidos de hierro rojos, tintes y lacas rojos, óxidos de hierro amarillos, tintes y lacas amarillos, dióxido de titanio y carmín índigo. Por ejemplo, el colorante se puede seleccionar para que proporcione un tono de color beige claro, por ejemplo, que consiste esencialmente en a) óxido de hierro rojo, tinte rojo y/o laca roja, b) óxido de hierro amarillo, tinte amarillo y/o laca amarilla, y c) dióxido de titanio. Como alternativa, el colorante se puede seleccionar para que proporcione un tono rosa (p. ej., que consiste esencialmente en dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, tinte rojo y/o laca roja); un tono verde claro (p. ej., que consiste esencialmente en óxido de hierro amarillo, tinte amarillo y/o laca amarilla, carmín índigo y dióxido de titanio); un tono azul claro (p. ej., que consiste esencialmente en dióxido de titanio y carmín índigo); o un tono naranja (p. ej., que consiste esencialmente en dióxido de titanio y amarillo ocaso).

Los colorantes mencionados anteriormente que contienen un metal coordinante son aceptables a un nivel aproximadamente igual o inferior a 0,025 partes de Compuesto B.

5 En realizaciones alternativas adecuadas, la composición acuosa de recubrimiento pelicular para su uso en la presente invención comprende:

(i) un polímero celulósico formador de películas; y

10 (ii) un plastificante.

Convenientemente, tales composiciones comprenden además un colorante. Tales composiciones pueden comprender además opcionalmente uno o más adyuvantes adicionales tales como un agente para reducir la adherencia, fluidificante, surfactante y polímero formador de películas secundario.

15 Los ejemplos de agentes para reducir la adherencia opcionales incluyen lecitina, ácido esteárico, aceite mineral, almidón derivatizado modificado, dextrina de tapioca y polietilenglicol. Los ejemplos de polímeros formadores de películas secundarios opcionales incluyen alginato de sodio, alginato de propilenglicol y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de surfactantes opcionales incluyen dioctilsulfosuccinato de sodio y polisorbato 80. Los ejemplos de fluidificantes opcionales incluyen talco, sílice ahumada, bentonita, aceites vegetales hidrogenados, estearinas y ceras.

20 La composición acuosa de recubrimiento pelicular comprenderá típicamente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 25 %, convenientemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 %, de sólidos de recubrimiento en el vehículo. En realizaciones adecuadas, los sólidos comprenden típicamente de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 70 %, convenientemente de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 70 % de polímero formador de películas, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 %, convenientemente de aproximadamente un 6 % a aproximadamente un 8 %, de plastificante y de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 35 % de colorante, en peso.

30 Existen varias composiciones acuosas de recubrimiento pelicular adecuadas que se pueden adquirir de proveedores comerciales. La composición acuosa de recubrimiento pelicular se puede proporcionar en forma de una solución o dispersión. Como alternativa, la composición se puede proporcionar en una forma seca que se puede combinar con los componentes de tipo vehículo de acuerdo con las instrucciones del proveedor antes de recubrir el comprimido. Convenientemente, las composiciones acuosas de recubrimiento pelicular se pueden adquirir de proveedores comerciales como Colorcon, Inc. de West Point, PA, con el nombre comercial OPADRY y OPADRY II (los ejemplos no limitantes incluyen Opadry YS-1-7706-G blanco, Opadry amarillo 03B92357 u Opadry azul 03B90842). Estas composiciones están disponibles como composiciones de recubrimiento pelicular secas que se pueden diluir en agua poco antes de su uso. Las formulaciones de OPADRY y OPADRY II comprenden un polímero celulósico formador de películas (p. ej., HPMC y/o HPC), y pueden contener povidex, maltodextrina, un plastificante (p. ej., triacetina, polietilenglicol), polisorbato 80, un colorante (p. ej., dióxido de titanio, uno o más tintes o lacas), y/u otros polímeros formadores de películas adecuados (p. ej., copolímeros de acrilato-metacrilato). Las formulaciones adecuadas de OPADRY u OPADRY II pueden comprender un plastificante y uno o más de entre maltodextrina y povidex (lo que incluye, sin carácter limitante, a) triacetina y povidex o maltodextrina o lactosa, o b) polietilenglicol y povidex o maltodextrina).

45 Los comprimidos también se recubren convenientemente para proporcionar un recubrimiento uniforme sin moteado. Los comprimidos se recubren típicamente para proporcionar un aumento de peso del comprimido seco de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 5 %, convenientemente de aproximadamente un 3 a un 4 %.

50 Los núcleos del comprimido no recubiertos se recubren con la composición acuosa de recubrimiento pelicular mediante métodos muy conocidos en la técnica utilizando un equipo que se puede adquirir de proveedores comerciales (p. ej., Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). En general, el proceso conlleva normalmente hacer rodar o voltear los comprimidos en una bandeja, o suspender los comprimidos en un cojín de aire (lecho fluidificado) y pulverizar de manera intermitente o continua (preferentemente continua) una niebla fina de microgotas atomizadas de la composición de recubrimiento sobre los comprimidos, donde las microgotas humectan, se extienden y coalescen sobre la superficie de los comprimidos para formar un recubrimiento pelicular adherente y coherente. Los comprimidos se calientan típicamente hasta de aproximadamente 40 a 50 °C, convenientemente de aproximadamente 45 a 50 °C, p. ej., con aire que tiene una temperatura de hasta aproximadamente 75 °C, convenientemente de aproximadamente 65 a 70 °C.

60 **Proceso para preparar el comprimido**

Los comprimidos farmacéuticos de la invención, tal como se definen en la reivindicación, si se granulan por vía húmeda, se pueden preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

65

ES 2 981 985 T3

1. I) preparar los gránulos, lo cual comprende las etapas de:

5 a) mezclar conjuntamente los materiales secos que comprenden el trombo pagolamina, un diluyente, un aglutinante y opcionalmente un desintegrante durante un tiempo suficiente para homogeneizar los materiales;

b) añadir un fluido granulante a la mezcla de materiales secos, preferentemente mientras se mezclan;

10 c) mezclar el fluido granulante con la mezcla de materiales secos durante un tiempo de granulación suficiente para humectar generalmente de manera uniforme los materiales secos, de modo que se formen gránulos húmedos;

d) moler por vía húmeda los gránulos húmedos;

15 e) secar los gránulos molidos por vía húmeda para formar gránulos secos; y

f) moler en seco los gránulos secos para formar gránulos del tamaño deseado;

2. II) preparar el comprimido, lo cual comprende las etapas de:

20 a) mezclar los gránulos preparados en la etapa I) f) con excipientes externos que comprenden un relleno, un lubricante y un desintegrante durante un tiempo suficiente para homogeneizar los gránulos y excipientes externos; y

25 b) comprimir la mezcla que comprende los gránulos y excipientes externos para formar un comprimido.

Convenientemente, los comprimidos se recubren además con una película, especialmente se recubren con una película acuosa.

30 En la preparación de los gránulos granulados por vía húmeda, los materiales secos se pueden mezclar con un equipo adecuado tal como los que se conocen en la técnica (p. ej., un mezclador/granulador Niro-Fielder, Bear Varimixer, mezclador/granulador de alto cizallamiento Key) durante un tiempo suficiente para homogeneizar los materiales, p. ej., durante aproximadamente 3 minutos.

35 A continuación, el fluido granulante se añade a la mezcla seca, preferentemente mientras se mezcla. El fluido granulante es convenientemente agua, aunque como alternativa puede comprender agua mezclada con uno o más aglutinantes tales como PVP y HPMC, convenientemente se utiliza de aproximadamente un 10 % v/p a aproximadamente 30 % v/p del fluido granulante, en función de la mezcla de granulación húmeda total. El fluido granulante y los materiales secos se pueden mezclar utilizando un equipo adecuado tal como los que se conocen en la técnica (p. ej., un mezclador/granulador Niro-Fielder, Bear Varimixer, mezclador/granulador de alto cizallamiento Key) durante un tiempo total suficiente para humectar generalmente de manera uniforme el material seco de modo que se formen gránulos húmedos, convenientemente durante de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 minutos. Típicamente el fluido se añade al material seco mientras se mezcla durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, a continuación el lote total se mezcla durante un tiempo adicional (tiempo posterior a la adición del fluido granulante), de aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 6 minutos.

40 En una realización adecuada, se utiliza de aproximadamente un 10 % v/p a aproximadamente un 30 % v/p de fluido granulante y un tiempo de granulación posterior a la adición de fluido granulante de aproximadamente 6 minutos o inferior. Convenientemente, se utiliza aproximadamente un 24 % v/p de fluido granulante y un tiempo de granulación posterior a la adición de fluido granulante inferior a 3 minutos, p. ej., de aproximadamente 2,5 minutos. Convenientemente, se utiliza aproximadamente un 16 % v/p de fluido granulante y un tiempo de granulación posterior a la adición de fluido granulante superior a 2,5 minutos, p. ej., de aproximadamente 4 minutos.

45 A continuación, los gránulos húmedos se muelen por vía húmeda mediante métodos tales como los conocidos en la técnica para proporcionar una masa húmeda de tamaño por lo general uniforme (de modo que los gránulos se sequen de forma relativamente uniforme). Las técnicas adecuadas de molienda por vía húmeda pueden incluir un tamizado (p. ej., tamices manuales), molinos de trituración (tales como un Co-mil, que incluye, sin carácter limitante, un tamiz de 0,375"), o extrusoras.

50 Los gránulos molidos por vía húmeda se secan mediante métodos tales como los que se conocen en la técnica para proporcionar un secado generalmente uniforme, hasta una cantidad residual baja de fluido granulante (preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,0 %). Los secadores de lecho fluido son un equipo de secado adecuado.

5 A continuación, los gránulos secos se someten a una molienda en seco utilizando métodos conocidos para proporcionar gránulos de tamaño generalmente uniforme (distribución unimodal), que tienen convenientemente una mediana de diámetro de partícula inferior a 240 micrómetros (que se observó que proporcionaba una uniformidad mejorada del contenido). Un equipo adecuado de molienda en seco incluye Co-mils, que incluye, sin carácter limitante, un tamiz de 0,094".

10 Convenientemente, los gránulos y los materiales secos de la mezcla de compresión tienen generalmente una distribución de tamaños unimodal, con el fin de facilitar la formación de una mezcla homogénea y mitigar la posible segregación de la mezcla después de combinarla. Si es necesario, los materiales secos se pueden tamizar previamente para proporcionar la distribución deseada de tamaños de partícula. El hecho de tamizar el lubricante puede ser particularmente útil para desaglomerar el lubricante.

15 Al preparar la mezcla de compresión, los gránulos, el relleno y el desintegrante se mezclan durante un período de tiempo adecuado, aproximadamente de 5 a 15 minutos. A continuación, se añade el lubricante y se mezcla durante un período de tiempo adecuado, aproximadamente de 1 a 4 minutos. A continuación, la mezcla se comprime para formar comprimidos utilizando prensas tales como las que se conocen en la técnica (p. ej., prensa rotatoria de comprimidos).

20 Se ha determinado que los niveles de fluido granulante, tiempos de granulación y excipientes anteriores proporcionan un procesamiento mejorado.

25 La invención también proporciona la forma galénica farmacéutica oral sólida que se reivindica para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia, la cual comprende eltrombopag olamina y un portador farmacéuticamente aceptable.

No cabe esperar efectos toxicológicos inaceptables cuando el compuesto de la invención se administra de acuerdo con la presente invención.

30 Los siguientes Ejemplos deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención.

35 Todos los excipientes utilizados en el presente documento son excipientes de grado farmacéutico estándar que se pueden adquirir de numerosos proveedores muy conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 7 --Preparación de los comprimidos

40 Se prepararon comprimidos granulados por vía húmeda que comprendían eltrombopag olamina y los ingredientes de la Tabla 1.

Tabla 1

Componente/concentración del comprimido	12. 5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
<i>Gránulos con un 40 % de carga de fármaco</i>	(39,9)	(79,7)	(79,7)	(159,4)	(159,4)	(239,1)	(318,8)
eltrombopag olamina, molida	15,95	31,9	31,9	63,8	63,8	95,7	127,6
Celulosa microcristalina	7,45	14,9	14,9	29,8	29,8	44,7	59,6
Manitol	14,9	29,7	29,7	59,5	59,5	89,2	118,9
Povidona	1,6	3,2	3,2	6,4	6,4	9,6	12,8
Agua purificada		-	-	-	-		
<i>Componentes extragranulares</i>							
Celulosa microcristalina	119,4	238,8	238,8	159,1	159,1	79,3	NA
Glicolato de almidón sódico	14,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	27,6
Estearato de magnesio	1,75	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
<i>Componentes del recubrimiento pelicular</i>							

ES 2 981 985 T3

Componente/concentración del comprimido	del	12. 5 mg	25 mg	25 mg	50 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Agua purificada			-	-	-	-		
Opadry® blanco	8,9			14,0			14,0	14,0
Opadry naranja			14,0					
Opadry marrón						14,0		
Opadry azul					14,0			
Peso total del comprimido (mg/comprimido)		183,9	364	364	364	364	364	364

Los gránulos se prepararon pesando por separado y tamizando manitol, celulosa microcristalina y povidona.

- 5 Como procedimiento general, los ingredientes se combinaron con el principio activo y a continuación se granularon por vía húmeda (en un granulador por vía húmeda de alto cizallamiento) con agua purificada. La masa de gránulos húmedos se molió por vía húmeda, a continuación se secó en un secador de lecho fluido y los gránulos secos se molieron.
- 10 A continuación, los ingredientes extragranulares (celulosa microcristalina, cuando proceda, y glicolato de almidón sódico) se pesaron por separado, se tamizaron y se combinaron con los gránulos. Se añadió estearato de magnesio y se combinó con la mezcla. La combinación se comprimió y a continuación los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una película. Los comprimidos se recubrieron con una película que era una suspensión acuosa de un preparado de recubrimiento pelicular de OPADRY.

15

Ejemplo 8. Preparación de los comprimidos

- 20 Se fabricaron comprimidos de eltrombopag olamina que contenían diluyentes con el metal coordinante fosfato de calcio dibásico anhidro de manera similar a la descrita anteriormente. En la Tabla 2, se proporciona la composición de los comprimidos para el diluyente de metal coordinante de los comprimidos.

Tabla 2

Componente/concentración del comprimido	50 mg
<i>Gránulos con un 40 % de carga de fármaco</i>	<i>(159,4)</i>
eltrombopag olamina, molida	63,8
Fosfato de calcio dibásico anhidro	89,3
Povidona	6,4
Agua purificada	-
<i>Componentes extragranulares</i>	
Celulosa microcristalina	159,1
Glicolato de almidón sódico	28,0
Estearato de magnesio	3,5
<i>Componentes del recubrimiento pelicular</i>	
Agua purificada	-
Opadry® blanco	14,0
Peso total del comprimido (mg/comprimido)	364

- 25 En la Figura 1, el comprimido preparado con un diluyente sin metal coordinante (que se indica como «con diluyente sin metal coordinante») es un comprimido de eltrombopag de 50 mg preparado generalmente como se ha descrito en la Tabla 1 anterior y el comprimido preparado con el diluyente de metal coordinante - fosfato de calcio dibásico anhidro - (indicado como «con diluyente de metal coordinante») es un comprimido de eltrombopag de 50 mg

preparado generalmente como se ha descrito en la Tabla 2 anterior. La comparación de la disolución se realizó utilizando un aparato USP II, 50 rpm, en tampón de fosfato de pH 6,8 que contenía un 0,5 % de Tween 80.

Ejemplo 9

5

La Figura 2 representa el efecto de la distribución de tamaños de partícula del API sobre la disolución de eltrombopag olamina. Se prepararon comprimidos de eltrombopag olamina de 75 mg generalmente de la manera descrita en el Ejemplo 5, utilizando diferentes tamaños de partícula. El tamaño de partícula se refiere al tamaño de partícula de los gránulos de fármaco utilizados en la formulación.

10

La comparación de la disolución se realizó utilizando un aparato USP II, 50 rpm, en tampón de fosfato de pH 6,8 que contenía un 0,5 % de Tween 80.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido farmacéutico que comprende ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) que se formula con un intervalo definido de tamaños de partícula del fármaco en donde aproximadamente un 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula superior a 20 pero inferior a 50 micrómetros.

FIG. 1

Comprimidos de eltrombopag: Comparación de la disolución de comprimidos con y sin diluyentes que contienen metal

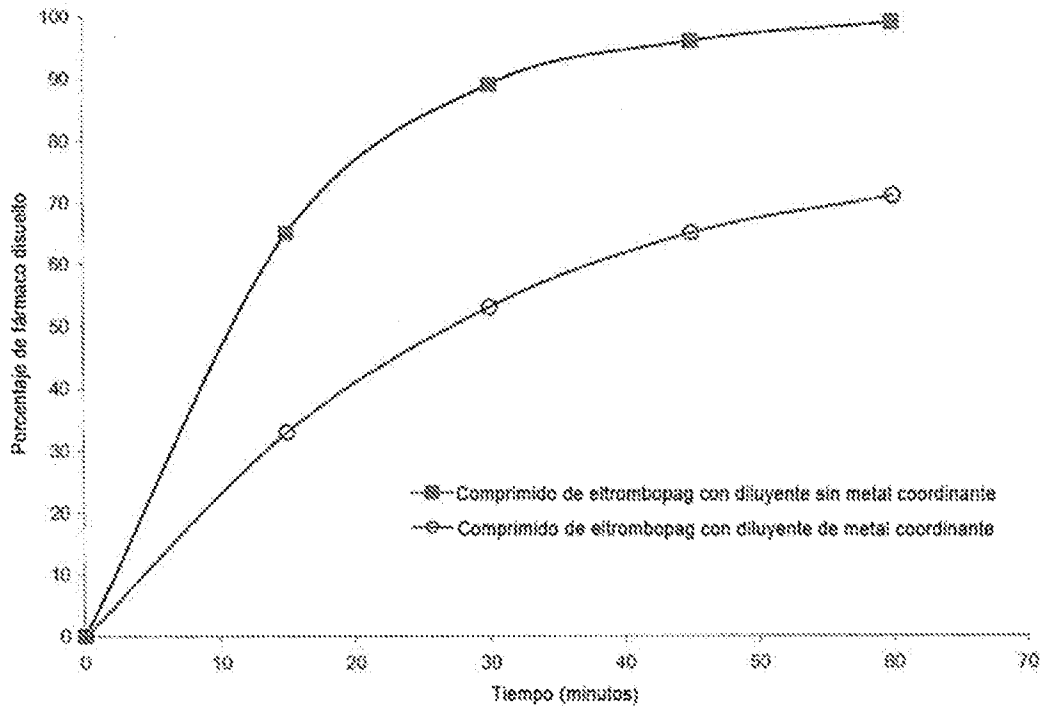


FIG. 2

