

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 283**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2020 PCT/IB2020/056304**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2021 WO21005478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2020 E 20750358 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 3993777**

54 Título: **Composiciones comprimidas de macitentan, métodos y usos de las mismas**

30 Prioridad:

05.07.2019 PT 2019115632
08.07.2019 EP 19185065

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2024

73 Titular/es:

TECNIMEDE, SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL, SA (100.0%)
Rua da Tapada Grande Nº2, Abrunheira
2710-089 Sintra, PT

72 Inventor/es:

SILVA SERRA, JOÃO PEDRO y
FERREIRA PEREIRA, RICARDO JOSÉ CAMILO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 988 283 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

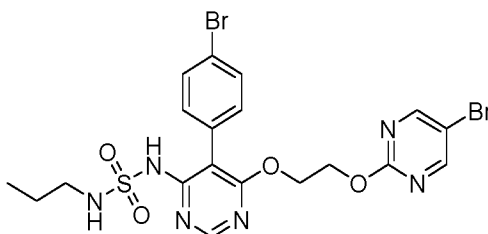
Composiciones comprimidas de macitentán, métodos y usos de las mismas

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a composiciones comprimidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentán, un diluyente de alcohol de azúcar y un tensioactivo. También se refiere al procedimiento de obtención de dichas composiciones comprimidas, a composiciones farmacéuticas orales que las comprenden, y a su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

10 Antecedentes

- El macitentán es la denominación común internacional (DCI) del compuesto químico N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida, también conocido por el nombre de código ACT-064992. Su fórmula molecular es $C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$ y su peso molecular es de 588,27 g.mol⁻¹. Tiene la siguiente fórmula



- El macitentán es un antagonista del receptor de endotelina (ERA) actualmente aprobado y comercializado en Europa (UE y otros países), EE.UU. y Japón, con la marca comercial Opsumit, para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. El macitentán es un antagonista del receptor de endotelina (ET) dual que inhibe selectivamente la unión de ET-1 a los receptores ET_A y ET_B. El macitentán inhibe los efectos mediados por estos receptores.

- El macitentán es insoluble en disoluciones acuosas a temperatura ambiente a pH 1,2, 4, 6,8, 7, 9, y sólo es ligeramente soluble en los disolventes orgánicos metanol y etanol. Es un compuesto de clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), caracterizado por una alta permeabilidad y baja solubilidad. Su tasa de solvatación limita la biodisponibilidad mostrada *in vivo*.

- 25 MCT-IMA es la impureza más prevalente del macitentán formado o bien mediante oxidación o bien mediante hidrólisis. También es el principal metabolito excretado en las heces. (Yerra, N. V. *et al.* Rapid Commun Mass Spectrum 2018, 15, 32, (13), 1075-1084; Thummar, M. *et al.* Chromatographia 2018, 81, 3, 525-531) (Bruderer, S. *et al.* Xenobiotica, 2012, 1-10).

El documento WO 2002053557 A1 da a conocer el macitentán y su método de preparación.

- 30 Los documentos WO 2007031933 y US8367685B2 dan a conocer composiciones farmacéuticas orales sólidas de macitentán. Los resultados insinúan que, de todas las posibilidades sometidas a prueba, las composiciones que evidencian un mejor comportamiento fueron las que comprenden una alta dosificación de lactosa o lactosa monohidratada como carga.

El documento IN 201641023754 da a conocer composiciones de macitentán que comprenden lactosa como carga.

- 35 El documento WO 2014173805 da a conocer composiciones de macitentán que comprenden una forma polimórfica específica. En particular, el documento WO 2014173805 da a conocer la preparación de una composición farmacéutica que comprende base libre de macitentán cristalina.

El documento WO 2018153925 da a conocer composiciones de macitentán que no contienen tensioactivos.

- 40 El documento IN 201641002749 da a conocer composiciones de macitentán obtenidas mediante un método de extrusión.

El documento CN107913256 se refiere a un comprimido disgregante de macitentán contenido en la siguiente razón de componentes: el 5-10% de macitentán, el 5-20% de un disgregante, el 0,5-20% de adhesivo, el 0,5-5% de lubricante, el 2-5% de agente aromatizante, 65-75 mg de carga.

El documento CN109260163 A se refiere a una composición de comprimido de macitentan estable, para proporcionar un medicamento clínico cualitativo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en el que la composición del comprimido contiene macitentan, Tween 80, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, polvo de gel de sílice microcristalino, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- 5 El documento WO 2010054845 A1 se refiere a un método para la preparación de comprimidos de carbonato de calcio, método que da como resultado comprimidos que tienen una estabilidad en almacenamiento mejorada con respecto a cuando están en disolución.

Estos hechos se dan a conocer con el fin de ilustrar el problema técnico abordado por la presente divulgación.

Descripción general

- 10 En vista de los inconvenientes de la técnica anterior, mediante el presente documento se dan a conocer composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan que simultáneamente presentan propiedades de estabilidad mejoradas y perfiles de disolución adecuados.

15 Esta divulgación se refiere a composiciones comprimidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan, 15% a 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado de una lista que consiste en: maltitol, xilitol, manitol; y 0,1% a 15% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$) de un tensoactivo seleccionado de una lista que consiste en: dodecil sulfato de sodio (SDS), polisorbato 80 (Tween 80). También se refiere al procedimiento de obtención de dichas composiciones comprimidas, a composiciones farmacéuticas orales que las comprenden, y a su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

20 La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan que simultáneamente presentan propiedades de estabilidad mejoradas y perfiles de disolución adecuados.

En una realización, el tensoactivo se refiere a polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano) o SDS (dodecilsulfato de sodio). Preferiblemente, el tensoactivo se seleccionará de polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano) o SDS (dodecilsulfato de sodio).

- 25 En una realización para mejores resultados, dicho tensoactivo es dodecilsulfato de sodio o polisorbato 80.

En una realización, el diluyente de alcohol de azúcar se refiere a xilitol, manitol, o maltitol.

En una realización preferida, el tensoactivo es dodecilsulfato de sodio (SDS).

En una realización preferida, el tensoactivo es polisorbato 80 (Tween 80).

- 30 En una realización, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender además al menos un excipiente seleccionado de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante y un lubricante, preferiblemente el diluyente de alcohol sin azúcar es celulosa microcristalina.

35 En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender desde el 0,1% hasta el 15% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$) de tensoactivo, preferiblemente desde el 0,5% hasta el 10% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$), más preferiblemente desde el 0,5% hasta el 5% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$); incluso más preferiblemente desde el 0,5% hasta el 2% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$) de tensoactivo.

En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender desde el 0,9% hasta el 10% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$) de tensoactivo, preferiblemente desde el 2% hasta el 10% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$), más preferiblemente desde el 2% hasta el 5% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$).

- 40 En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender:

maltitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o
 maltitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo;
 xilitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o
 xilitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo;
 manitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o
 45 manitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo.

En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender desde el 15% hasta el 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$) de diluyente de alcohol de azúcar, preferiblemente desde el 25% hasta el 75% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$), más preferiblemente desde el 35% hasta el 65% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$).

- 50 En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender desde el 1% hasta el 45% ($p_{\text{macitentan}}/p_{\text{total}}$) de macitentan, preferiblemente desde el 5% hasta el 35% ($p_{\text{macitentan}}/p_{\text{total}}$), más preferiblemente desde el 5% hasta el 25% ($p_{\text{macitentan}}/p_{\text{total}}$).

- En una realización preferida, la composición comprimida de la presente divulgación puede comprender desde el 5% hasta el 65% ($p_{\text{diluyente distinto de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$) de diluyente distinto de alcohol de azúcar, preferiblemente desde el 10% hasta el 50% ($p_{\text{diluyente distinto de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$), más preferiblemente desde el 15% hasta el 35% ($p_{\text{diluyente distinto de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$).
- 5 En una realización, la composición comprimida comprende del 5% al 25% ($p_{\text{macitentan}/p_{\text{total}}}$) de macitentan, del 35% al 65% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$) de diluyente de alcohol de azúcar y del 0,5% al 5% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de tensoactivo.
- En una realización, la composición comprimida comprende además al menos un excipiente seleccionado de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante y un lubricante.
- 10 En una realización, el diluyente de alcohol sin azúcar es celulosa microcristalina, el disgregante es crospovidona, el aglutinante es povidona y el lubricante es estearato de magnesio.
- En una realización, el diluyente distinto de alcohol de azúcar es celulosa microcristalina, el disgregante es glicolato sódico de almidón, el aglutinante es povidona y el lubricante es estearato de magnesio.
- Un aspecto de la presente divulgación se refiere a composiciones comprimidas preparadas mediante granulación en húmedo.
- 15 Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición comprimida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
- Un aspecto de la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden composiciones comprimidas de macitentan.
- 20 Un aspecto de la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden una composición comprimida de macitentan para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
- Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar una composición comprimida que comprende:
- 25 mezclar macitentan, un diluyente de alcohol de azúcar y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante, un deslizante;
- granular la mezcla obtenida en la etapa anterior con una disolución acuosa de un tensoactivo en la que el tensoactivo es dodecilsulfato de sodio, o polisorbato 80, o combinaciones de los mismos;
- lubricar el granulado obtenido en la etapa anterior con estearato de magnesio;
- comprimir el granulado lubricado obtenido en la etapa anterior.
- 30 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende una composición comprimida preparada según un procedimiento que comprende:
- mezclar macitentan, un diluyente de alcohol de azúcar y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante, un deslizante;
- granular la mezcla obtenida en la etapa anterior con una disolución acuosa de un tensoactivo en la que el tensoactivo es dodecilsulfato de sodio, o polisorbato 80, o combinaciones de los mismos;
- 35 lubricar el granulado obtenido en la etapa anterior con estearato de magnesio;
- comprimir el granulado lubricado obtenido en la etapa anterior.
- Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar que comprende una composición comprimida preparada según un procedimiento que comprende:
- 40 mezclar macitentan, un diluyente de alcohol de azúcar y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante, un deslizante;
- granular la mezcla obtenida en la etapa anterior con una disolución acuosa de un tensoactivo en la que el tensoactivo es dodecilsulfato de sodio, o polisorbato 80, o combinaciones de los mismos;
- 45 lubricar el granulado obtenido en la etapa anterior, preferiblemente con estearato de magnesio;
- comprimir el granulado lubricado obtenido en la etapa anterior.
- En una realización, el procedimiento para preparar una composición comprimida, o una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en la que el diluyente de alcohol de azúcar es maltitol, xilitol, o manitol.
- 50 En una realización, el procedimiento para preparar una composición comprimida o una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en la que el diluyente de alcohol sin azúcar es celulosa microcristalina.

En una realización, el procedimiento para preparar una composición comprimida o una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en la que el disgregante es crospovidona o glicolato sódico de almidón o una mezcla de los mismos.

5 El procedimiento para preparar una composición comprimida o una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en la que el aglutinante es povidona, copovidona o una mezcla de los mismos.

En una realización, el diluyente de alcohol sin azúcar se refiere a celulosa microcristalina.

En una realización, el disgregante se refiere a glicolato sódico de almidón, o a crospovidona, o a una mezcla de los mismos.

10 En una realización, el aglutinante se refiere a povidona, a copovidona o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el aglutinante es povidona.

En una realización, el lubricante se refiere a estearato de calcio, a ácido esteárico, a estearilfumarato de sodio o a estearato de magnesio, o a una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio.

15 En una realización, el deslizante se refiere a sílice coloidal anhidra o a talco. Preferiblemente, el deslizante es sílice coloidal anhidra.

En una realización, que no está comprendida por las reivindicaciones, se ha hallado que las composiciones comprimidas presentan una estabilidad mejorada y un perfil de disolución rápido en comparación con composiciones comprimidas que contienen 10 mg de macitentan, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, povidona, estearato de magnesio y polisorbato 80.

20 En el contexto de la presente divulgación, una composición comprimida comprende cualquier composición que comprende macitentan y excipientes farmacéuticos tales como núcleos de comprimido, microcomprimidos, comprimidos oblongos, perlas, granulados y similares. Preferiblemente, las composiciones comprimidas are núcleos de comprimido.

25 En una realización, la composición farmacéutica oral sólida que comprende una composición comprimida de macitentan está en forma de cualquiera composición oral sólido destinada para el suministro farmacéutico de un agente farmacéutico, preferiblemente como comprimidos, microcomprimidos, comprimidos oblongos, o como perlas contenidas en cápsulas, o como granulados en sobres destinados para proporcionar formas de dosificación individuales. Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas orales sólidas están en forma de comprimidos.

30 **Breve descripción de los dibujos**

Las siguientes figuras proporcionan realizaciones preferidas para ilustrar la descripción y no deben interpretarse como limitativas del alcance de invención.

La figura 1 ilustra el perfil de disolución de las composiciones dadas a conocer (ejemplos 1, 2, 3 y 5) en comparación con el perfil de disolución del producto de referencia Opsumit®.

35

Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones comprimidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan, 15% a 85% ($p_{\text{diluyente de alcohol de azúcar}}/p_{\text{total}}$) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado de una lista que consiste en: maltitol, xilitol, manitol; y 0,1% a 15% ($p_{\text{tensoactivo}}/p_{\text{total}}$) de un tensoactivo seleccionado de una lista que consiste en: dodecil sulfato de sodio, polisorbato 80. También se refiere al procedimiento de obtención de dichas composiciones comprimidas, a composiciones farmacéuticas orales que las comprenden, y a su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

40

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas orales sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan que simultáneamente presentan propiedades de estabilidad mejoradas y perfiles de disolución adecuados.

45

En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentan (ejemplo 1, véase en la tabla 1 la composición detallada) según el siguiente procedimiento:

- a) Se mezclan polvos de glicolato sódico de almidón, macitentan, xilitol, povidona, celulosa microcristalina, y sílice coloidal anhidra en un equipo apropiado.
- 50 b) Se granula la mezcla con una disolución de granulación preparada con SDS y agua.
- c) Se seca el granulado a 40°C y se calibra con una apertura de tamiz de 1 mm.
- d) Se lubrica el granulado calibrado con estearato de magnesio y después de eso se comprime.

Tabla 1: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 1

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Xilitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	15,88	22,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
SDS	1,40	2,00
Sílice coloidal anhidra	0,70	1,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 2, véase en la tabla 2 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 1 sustituyendo xilitol por maltitol.

5

Tabla 2: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 2

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Maltitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	15,88	22,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
SDS	1,40	2,00
Sílice coloidal anhidra	0,70	1,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 3, véase en la tabla 3 la composición detallada) según el siguiente procedimiento:

- 10
- Se mezclan polvos de glicolato sódico de almidón, macitentán, xilitol, povidona, y celulosa microcristalina en un equipo apropiado.
 - Se granula la mezcla con una disolución de granulación preparada con polisorbato 80 y agua.
 - Se seca el granulado a 40°C y se calibra con una apertura de tamiz de 1 mm.
- 15
- Se lubrica el granulado calibrado con estearato de magnesio y después de eso se comprime.

Tabla 3: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 3

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Xilitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	16,58	23,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
Polisorbato 80	1,40	2,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

20 En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 4, véase en la tabla 4 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 3 sustituyendo xilitol por maltitol.

25

Tabla 4: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 4

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Maltitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	16,58	23,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
Polisorbato 80	1,40	2,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

5 En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 5, véase en la tabla 5 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 1 sustituyendo xilitol por manitol.

Tabla 5: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 5

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Manitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	15,88	22,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
SDS	1,40	2,00
Sílice coloidal anhidra	0,70	1,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

10 En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 6, véase en la tabla 6 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 3.

Tabla 6: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 6

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,00	14,29
Manitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	16,42	23,46
Crospovidona	3,50	5,00
Povidona	1,75	2,50
Tween 80	0,63	0,90
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

15 En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentán (ejemplo 7, véase en la tabla 7 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 3.

20 Tabla 7: Composición comprimida de macitentán del ejemplo 7

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentán	10,12	14,45
Manitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	16,58	23,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00

ES 2 988 283 T3

Tween 80	1,40	2,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

En una realización, se prepara una composición comprimida de macitentan (ejemplo 8, véase en la tabla 8 la composición detallada) de manera análoga a la composición del ejemplo 3.

5 Tabla 8: Composición comprimida de macitentan del ejemplo 8

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentan	10,12	14,45
Manitol	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	17,28	24,69
Crospovidona	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
Tween 80	0,70	1,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

10 Se preparó una composición comprimida de macitentan comparativa (véase en la tabla 9 la composición detallada) según el siguiente procedimiento:

- a) Se mezclaron polvos de glicolato sódico de almidón, macitentan, lactosa monohidratada, povidona, celulosa microcristalina en un equipo apropiado.
- b) Se granuló la mezcla con una disolución de granulación preparada con polisorbato 80 y agua. Se secó el granulado a 40°C y se calibró con una apertura de tamiz de 1 mm.
- 15 c) Se lubricó el granulado calibrado con estearato de magnesio y se comprimó.

Tabla 9: Composición comprimida de macitentan (ejemplo comparativo)

Componente	Cantidad (mg)	%
Macitentan	10,12	14,45
Lactosa monohidratada	37,00	52,86
Celulosa microcristalina	16,58	23,69
Glicolato sódico de almidón	2,10	3,00
Povidona	2,10	3,00
Polisorbato 80	1,40	2,00
Estearato de magnesio	0,70	1,00
Total	70	100,00

20 En una realización, se analizó la estabilidad de las composiciones. Se sometieron las composiciones descritas en ejemplos 1 a 4 y 7 y la composición del ejemplo comparativo a condiciones de estrés con el fin de estudiar el comportamiento del producto y el perfil de degradación a lo largo del tiempo. Se almacenaron los lotes de prueba en frascos cerrados y se dejaron a dos condiciones diferentes (a) 40°C con una humedad relativa del 75%, (b) una

25 humedad relativa del 85%. Se analizó cada lote de prueba después de 1,5 meses de exposición y/o después de 3 meses de exposición.

En una realización, se analizó cada composición usando un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector de UV a 260 nm. Para el análisis de las muestras se usó una metodología validada e indicadora de estabilidad, y se realizó la cuantificación usando un patrón de trabajo caracterizado. Se cuantificaron la impureza MCT-IMA, que es la impureza prevalente de macitentan, y el total de impurezas.

30

Tabla 10: Datos relacionados con la estabilidad de la composición del ejemplo 1-4 y 7, con SDS o polisorbato y maltitol, xilitol, manitol, y del ejemplo comparativo (detallado en la tabla 9) a una HR del 75% y 40°C

40°C/HR del 75% Frasco cerrado	Composición Ej. 1		Composición Ej. 2		Composición Ej. 3		Composición Ej. 4		Composición Ej. 7		Ejemplo comparativo	
	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3
Tiempo (meses)												
Impureza MCT-IMA (%)	0,057	0,081	0,051	0,064	0,065	0,095	0,065	0,103	0,072	-	0,086	0,119
Impurezas totales (%)	0,103	0,122	-	0,144	0,106	0,139	0,100	0,147	0,123	-	0,134	0,214

5 Tabla 11: Datos relacionados con la estabilidad de la composición del ejemplo 1-4 y 7, con SDS o polisorbato y maltitol, xilitol, manitol, y del ejemplo comparativo (detallado en la tabla 9) a una HR del 85%

HR del 85%	Composición del ejemplo 1	Composición del ejemplo 2	Composición del ejemplo 3	Composición del ejemplo 4	Composición del ejemplo 7	Ejemplo comparativo
Tiempo (meses)	3	3	3	3	3	3
Impurezas totales (%)	0,089	0,080	0,045	0,045	0,046	0,100

10 En una realización, las composiciones comprimidas de macitentan de los ejemplos 1 a 4 y 7 muestran una estabilidad mejorada en comparación con la composición del ejemplo comparativo (detallado en la tabla 9). La tabla 10 muestra que después de 3 meses a 40°C con una humedad relativa del 75%, las composiciones de los ejemplos 1 a 4 y 7 muestran un menor nivel de impureza MCT-IMA y un menor nivel de impurezas totales en comparación con la composición del ejemplo comparativo. La tabla 11 muestra que después de 3 meses a una humedad relativa del 85%, las composiciones de los ejemplos 1 a 4 y 7 muestran un menor nivel de impurezas totales que la composición del ejemplo comparativo.

15 En una realización, se analizó la estabilidad de las composiciones. Se sometieron las composiciones descritas en ejemplos 1, 2 y 5 y la composición del ejemplo comparativo a condiciones de estrés con el fin de estudiar el comportamiento del producto y el perfil de degradación a lo largo del tiempo. Se almacenaron los lotes de prueba en frascos cerrados y se dejaron a 60°C. Se analizó cada lote de prueba dos veces, una vez después de 1,5 meses de exposición y una vez después de 3 meses de exposición.

20 En una realización, se analizó cada composición usando un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector de UV a 260 nm. Para el análisis de las muestras se usó una metodología validada e indicadora de estabilidad, y se realizó la cuantificación usando un patrón de trabajo caracterizado. Se cuantificaron la impureza MCT-IMA, que es la impureza prevalente de macitentan, y el total de impurezas.

25 Tabla 12: Datos relacionados con la estabilidad de la composición del ejemplo 1, 2, 5, con SDS y xilitol, maltitol o manitol, y del ejemplo comparativo a 60°C

60°C	Composición 1		Composición 2		Composición 5		Ejemplo comparativo	
Tiempo (meses)	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3
Impureza MCT-IMA (%)	0,402	0,601	0,114	0,426	1,184	1,733	2,867	5,752
Impurezas totales (%)	0,529	0,858	0,336	0,470	1,428	2,376	3,074	6,406

5 La tabla 12 muestra que, a 60°C, las composiciones comprimidas de macitentan de los ejemplos 1, 2 y 5 muestran una estabilidad potenciada en comparación con la composición del ejemplo comparativo (detallado en la tabla 9). Después de 1,5 meses y 3 meses a 60°C, las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 5 muestran un menor nivel de impureza MCT-IMA y un menor nivel de impurezas totales que la composición del ejemplo comparativo.

Tabla 13: Datos relacionados con la estabilidad de la composición del ejemplo 6, a 40°C y a 30°C

Condiciones	40°C / HR del 75%		30°C / HR del 75%	
	6	12	6	12
Impureza MCT-IMA (%)	<0,05%	n/a	<0,05%	<0,05%
Impurezas totales (%)	<0,05%	n/a	<0,05%	<0,05%

La tabla 13 muestra que, a 40°C o a 30°C, las composiciones comprimidas de macitentan del ejemplo 6 muestran una estabilidad potenciada en comparación con la composición del ejemplo comparativo (detallado en la tabla 9).

10 También se realizó una prueba de disolución. En la prueba de disolución de los ejemplos dados a conocer, se realizaron en 900 ml de medio de disolución a 37°C ± 0,5°C, usando un aparato 2 de la USP (método de paletas) a una velocidad de rotación de 50 rpm. Se retiran las muestras después de 5, 10, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos desde el inicio de la prueba y se analizan para determinar el macitentan disuelto usando un método de HPLC adecuado a 260 nm. Se habían usado tampón fosfato a pH 6,8 + CTAB al 0,1% como medio de disolución, con una capacidad de discriminación adecuada. Los resultados de disolución notificados son valores promedio de seis comprimidos.

15 La tabla 14 muestra los perfiles de disolución de las composiciones de ejemplo en comparación con el producto terminado de referencia (Opsumit®). Se realizaron las pruebas de disolución en las mismas condiciones, usando un factor de similitud (f2). El factor de similitud (f2) es una medición de la similitud en porcentaje de disolución entre dos curvas. Dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de f2 es ≥ 50.

20 Tabla 14: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 1, 2, 3, 5 y la composición de los comprimidos Opsumit®

f2(%)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 5
Opsumit®	59	66	77	73

25 Las composiciones comprimidas de macitentan sometidas a prueba mostraron una buena similitud cuando se compararon con composiciones orales sólidas comerciales que comprenden macitentan (comprimidos Opsumit®).

Tabla 15: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 6 en HCl 0,1 N

Tiempo (min)	%
0	0
5	48
10	67
15	74
30	84
45	88
60	90
90	92

30 Tabla 16: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 6 en tampón fosfato, pH 6,8, CTAB al 0,02% y 50 rpm

Tiempo (min)	T0	(30°C / HR del 75%) después de almacenamiento de 6 meses	(40°C / HR del 75%) después de almacenamiento de 6 meses
0	0	0	0
5	42	40	38
10	60	58	61
15	67	66	71
30	79	77	85
45	85	82	91
60	89	86	95
90	93	90	99

Tabla 17: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 6, 7 y 8 en tampón fosfato, pH 6,8, CTAB al 0,1% y 50 rpm

Tiempo (min)	Ejemplo 6 T0	Ejemplo 7 T0	Ejemplo 8 T0
0	0	0	0
5	35	22	24
10	51	50	50
15	60	65	62
30	74	83	77
45	81	92	85
60	84	98	89
90	91	100	94

5

Tabla 18: Datos relacionados con los perfiles de disolución de una composición oral sólida del ejemplo 6, 7 y 8 y la composición de los comprimidos Opsumit®

f2(%)	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Opsumit®	60	68	62

10 Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos de los extremos. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de otro modo a partir del contexto y/o la comprensión de un experto habitual en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. También debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de otro modo a partir del contexto y/o la comprensión de un experto habitual en la técnica, los valores expresados como intervalos pueden asumir cualquier subintervalo dentro del intervalo dado, en el que los puntos de extremo del subintervalo se expresan hasta el mismo grado de precisión que la décima de la unidad del límite inferior del intervalo.

15 Se pretende que el término “que comprende”, siempre que se use en este documento, indique la presencia de características, números enteros, etapas, componentes indicados, pero sin excluir la presencia o adición de uno o más de otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición comprimida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de macitentan; 15% a 85% ($p_{\text{diluente de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$) de un diluyente de alcohol de azúcar seleccionado de una lista que consiste en: maltitol, xilitol, manitol; 0,1% a 15% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de un tensoactivo seleccionado de una lista que consiste en: dodecil sulfato de sodio, polisorbato 80.
2. Composición comprimida según la reivindicación anterior, que comprende del 0,5% al 15% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de tensoactivo.
- 10 3. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende del 0,9% al 10% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de tensoactivo, preferiblemente del 2% al 10% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$), más preferiblemente del 2% al 5% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$).
4. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende desde el 0,5% hasta el 2% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de tensoactivo.
- 15 5. Composición comprimida según las reivindicaciones anteriores, que comprende maltitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o maltitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo; xilitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o xilitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo; 20 manitol como diluyente de alcohol de azúcar y dodecilsulfato de sodio como tensoactivo; o manitol como diluyente de alcohol de azúcar y polisorbato 80 como tensoactivo.
6. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprimida comprende desde el 5% hasta el 65% ($p_{\text{diluente de alcohol sin azúcar}/p_{\text{total}}}$) de diluyente de alcohol sin azúcar, preferiblemente desde el 10% hasta el 50% ($p_{\text{diluente de alcohol sin azúcar}/p_{\text{total}}}$), más preferiblemente desde el 15% hasta el 35% ($p_{\text{diluente de alcohol sin azúcar}/p_{\text{total}}}$). 25
7. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además celulosa microcristalina como diluyente de alcohol sin azúcar.
8. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende desde el 25% hasta el 75% ($p_{\text{diluente de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$), más preferiblemente desde el 35% hasta el 65% ($p_{\text{diluente de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$).
- 30 9. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende desde el 1% hasta el 45% ($p_{\text{macitentan}/p_{\text{total}}}$) de macitentan, preferiblemente desde el 5% hasta el 35% ($p_{\text{macitentan}/p_{\text{total}}}$), más preferiblemente desde el 5% hasta el 25% ($p_{\text{macitentan}/p_{\text{total}}}$).
10. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprimida comprende desde el 5% hasta el 25% ($p_{\text{macitentan}/p_{\text{total}}}$) de macitentan, desde el 35% hasta el 65% ($p_{\text{diluente de alcohol de azúcar}/p_{\text{total}}}$) de diluyente de alcohol de azúcar y desde el 0,5% hasta el 5% ($p_{\text{tensoactivo}/p_{\text{total}}}$) de tensoactivo. 35
11. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un excipiente seleccionado de un disgregante, un aglutinante o un lubricante.
- 40 12. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diluyente de alcohol sin azúcares celulosa microcristalina, el disgregante es crospovidona o glicolato sódico de almidón, el aglutinante es povidona y el lubricante es estearato de magnesio.

13. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se prepara mediante granulación en húmedo.
14. Composición comprimida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.
- 5 15. Procedimiento para preparar una composición comprimida, o una composición farmacéutica oral sólida, o una composición farmacéutica oral sólida para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, que comprende:
 - 10 mezclar macitentan, un diluyente de alcohol de azúcar y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de un diluyente de alcohol sin azúcar, un disgregante, un aglutinante, un deslizante;
 - 10 granular la mezcla obtenida en la etapa anterior con una disolución acuosa de un tensioactivo en la que el tensioactivo es dodecilsulfato de sodio, o polisorbato 80;
 - lubricar el granulado obtenido en la etapa anterior, preferiblemente con estearato de magnesio; en donde el diluyente de alcohol de azúcar es seleccionado de una lista que consiste en: maltitol, xilitol, manitol;
 - 15 comprimir el granulado lubricado obtenido en la etapa anterior.

DIBUJOS

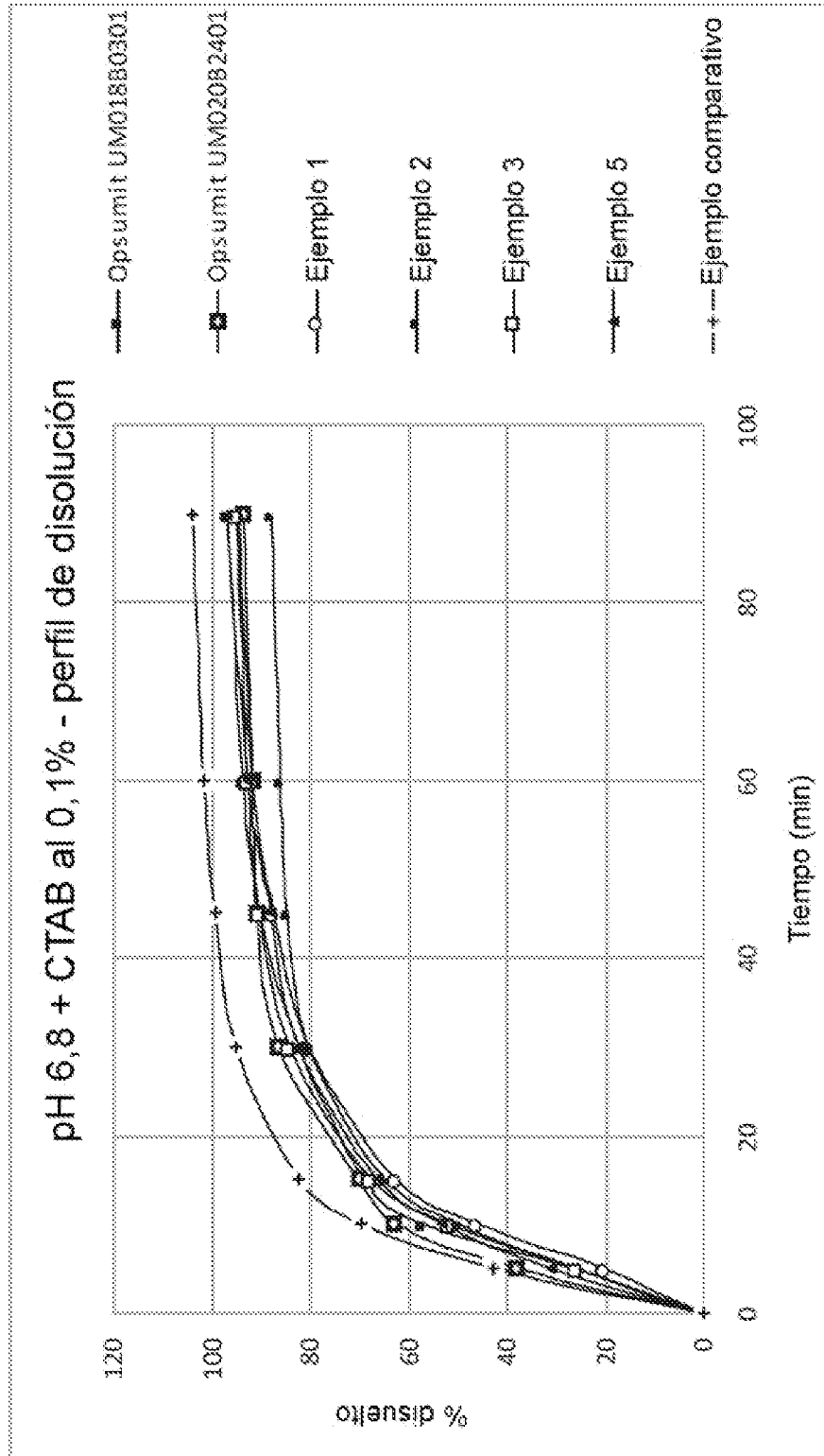


Fig. 1.